DIE NATURWISSENSCHAFTEN

31. Jahrgang | 16. Juli 1943 | Heft 29/30

Wirkstoffe in der Metamorphose von Schmetterlingen und anderen Insekten.

Von Hans Piepho, Köln.

Die wichtigsten Typen der Insektenmetamorphose sind die unvollständige Verwandlung oder Heterometabolie und die vollständige Verwandlung oder Holometabolie. Die Heterometabolie ist dadurch charakterisiert, daß sich das Insekt mit jeder Larvenhäutung der Gestalt des Vollkerfs (Imago) um einen Schritt nähert, um sie durch eine letzte Häutung, die Imaginalhäutung, schließlich zu erreichen. Kennzeichnend für die Holometabolie ist, daß sich das Insekt im Verlaufe der Larvenhäutungen gestaltlich kaum verändert, dann aber durch die Puppenhäutung und die Imaginalhäutung die veränderten Gestalten der Puppe und Imago annimmt.

In den letzten Jahren wurden die Ergebnisse der schon zahlreichen Untersuchungen über die Rolle von Wirkstoffen in der Metamorphose von heterometabolen und holometabolen Insekten mehrfach zusammengestellt (1, 2, 3). Dabei wurde der Stoff zumeist nach den bisher bearbeiteten Insektenordnungen in der Reihenfolge ihrer systematischen Stellung gegliedert. Eine andere Gliederung erscheint auch heute noch als verfrüht.

Die *Geradflügler* stellten die primitivsten der in unserem Zusammenhange untersuchten heterometabolen Insekten. Bei der *Stabheuschrecke* spielen die hinter dem Gehirn liegenden und von diesem innervierten, innersekretorischen *Corpora allata* eine wichtige Rolle auch in der äußeren Metamorphose. Eine Folge der operativen Entfernung dieser Organe bei jüngeren Larven war, daß die Versuchstiere anstatt mehrere, nur noch zwei Larvenhäutungen durchmachten, um sich dann vorzeitig zu „Geschlechtstieren" zu häuten. Diese Geschlechtstiere stellten nun keine typischen Imagines dar, da sie neben imaginalen auch noch larvale Merkmale aufwiesen. Sie waren *Mischformen von Larve und Imago*. Bei der Stabheuschrecke bewirken also die Corpora allata unter Hemmung der Imaginalhäutung das Zustandekommen von Larvenhäutungen. Ein weiterer Versuch bewies, daß sie diese Wirkung nicht etwa auf nervösem, sondern auf stofflichem Wege ausüben: Stabheuschrecken, denen in späteren Larvenstadien zusätzlich Corpora allata eingepflanzt worden waren, machten mehrere *überzählige Larvenhäutungen* durch. Im Verlauf der überzähligen Larvenstadien wuchsen sie stark heran. Schließlich häuteten sie sich zu wahrhaft riesigen Mischformen von Larve und Imago (3, 4, 5, 6, 7).

Die grundlegenden Experimente über Wirkstoffe in der Insektenverwandlung wurden an Vertretern der gleichfalls heterometabolen *Schnabelkerfe* angestellt. Köpfungsversuche an der Landwanze *Rhodnius prolixus* hatten ergeben, daß in jedem der fünf Larvenstadien während einer *kritischen Periode* vom Kopf her die nächste Häutung ausgelöst wird. Um zu prüfen, ob der Häutungsimpuls aus dem Kopf nervöser oder stofflicher Natur ist, wurden geköpfte Larven, welche kurz zuvor einen Häutungsimpuls erhalten hatten, mit anderen geköpften Larven, denen er noch fehlte, Hals an Hals verbunden. Nunmehr bewirkte das Blut der zur Häutung bereits angeregten Larven auch in den noch nicht dazu angeregten eine Häutung. Entsprechende *Parabioseversuche* wurden mit Angehörigen sämtlicher Larvenstadien angestellt, fast immer häuteten sich beide Partner. Daraus war zu schließen, daß sowohl die Larvenhäutungen als auch die Häutung zur Imago durch im Kopf abgegebene *Wirkstoffe* ausgelöst werden. In weiteren Parabioseversuchen gelang es, Larven letzten Stadiums durch Häutungsblut jüngerer Larven zu einer überzähligen Larvenhäutung zu veranlassen. Andererseits konnten winzige Lärvchen ersten Stadiums durch Häutungsblut von Larven letzten Stadiums gezwungen werden, sich zu Mischformen von Larve und Imago zu häuten. Die Verschiedenheiten im Charakter der Larvenhäutung und der Imaginalhäutung beruhen demnach auf Verschiedenheiten der häutungauslösenden Wirkstoffe. In weiteren Experimenten wurde die Frage nach den *Abgabeorganen* dieser Metamorphosewirkstoffe gestellt. Schon histologische Befunde hatten auf eine Beteiligung des (bei Landwanzen unpaaren) *Corpus allatum* an den Häutungen hingedeutet. Diese ließ sich eindrucksvoll beweisen. Es gelang, um nur ein Experiment anzuführen, Imagines im Parabioseversuch durch Häutungsblut von Larven letzten Stadiums zu einer nochmaligen Imaginalhäutung zu zwingen. Es glückte weiter, den Charakter dieser Häutung durch gleichzeitige Transplantation jüngerer Corpora allata in den einer Larvenhäutung abzuwandeln. Schon aus diesem Versuch allein geht überzeugend hervor, daß das *Corpus allatum* der jüngeren Larve einen Wirkstoff abgibt, welcher zwar nicht die Häutungen als solche auslöst, wohl aber ablaufenden Häutungen den Charakter von Larvenhäutungen aufprägt. Vor kurzem gelang es nun, den Häutungsvorgang selbst, außer im Parabioseversuch durch Häutungsblut, durch ein transplantiertes Organ auszulösen. Jüngere Larven, welche infolge Köpfung vor einer ktirischen Periode zu selbständigen Häutungen nicht mehr fähig waren, konnten durch transplantierte *Gehirne* zu einer Häutung, und

zwar zu einer Imaginalhäutung angeregt werden. Das Abgabeorgan des häutungauslösenden Wirkstoffs ist also das Gehirn. Vermittels Überpflanzung von Gehirn*teilen* gelang es sogar festzustellen, daß der Wirkstoff in der oberen Hälfte der zentralen Hirnmasse zur Abgabe kommt. Gerade in dieser Region des *Rhodnius*gehirns waren vorher *Drüsennervenzellen* entdeckt worden.

Diese und weitere, hier nicht zu besprechende Experimente ermöglichen eine Vorstellung von der Bewirkung der Häutungen bei Wanzen. In jedem Larvenstadium kommt zunächst der Gehirnwirkstoff zur Abgabe. Er erreicht während der kritischen Periode die für die Auslösung der nächsten Häutung notwendige Konzentration.

Fig. 1. Wachstum eines Raupenhautstücks der *Wachsmotte* nach Transplantation in die Leibeshöhle einer anderen Raupe in Querschnitten. *a* vor, *b* nach dem Beginn des Auswachsens der Epidermis, *c* nach dem Zusammenschluß der Epidermisränder. *Ep* Epidermis, *Rkut* Raupenkutikula (11, 12).

Jede Häutung würde eine Imaginalhäutung sein, wenn nicht im Anschluß an den Gehirnwirkstoff jener Corpus allatum-Wirkstoff abgegeben würde, welcher der Häutung larvale Charaktere aufprägt. Dadurch nun, daß sich das Mengenverhältnis der beiden Wirkstoffe in jedem Larvenstadium etwas mehr zugunsten des Gehirnwirkstoffs verschiebt, nähern sich die aufeinanderfolgenden Häutungen in ihrem Charakter schrittweise der Imaginalhäutung. Im letzten Larvenstadium kommt nur Gehirnwirkstoff zur Abgabe. Die Folge ist, daß nunmehr die Imaginalhäutung eintritt.

Mit den Methoden der Köpfung und Parabiose ließ sich außerdem wahrscheinlich machen, daß das Corpus allatum der Imago einen nicht geschlechtsspezifischen *gonadotropen Wirkstoff* abgibt, welcher beim Weibchen die Eibildung und beim Männchen die Entwicklung der Geschlechts-Anhangsdrüsen gewährleistet. Sowohl die Metamorphosewirkstoffe als auch der gonadotrope Wirkstoff sind nach Art der Wirbeltierhormone artunspezifisch (8, 9, 10).

Die holometabolen Insekten sind wegen der gestaltlichen Verschiedenheit der Larve, Puppe und Imago für Untersuchungen über die Rolle von Wirkstoffen in der Metamorphose besonders geeignet. Sehr günstige Versuchstiere stellten die *Schmetterlinge, Käfer und Fliegen.*

Wurden aus Larven von *Groß-* und *Kleinschmetterlingen* (Raupen) Hautstücke herausgeschnitten und in die Leibeshöhle von Raupen der gleichen oder einer anderen Art transplantiert, so wuchs die Epidermis der Transplantate allseitig aus (Fig. 1a, b). Dieses Wachstum fand mit dem Zusammenschluß der vorwachsenden Epidermis-

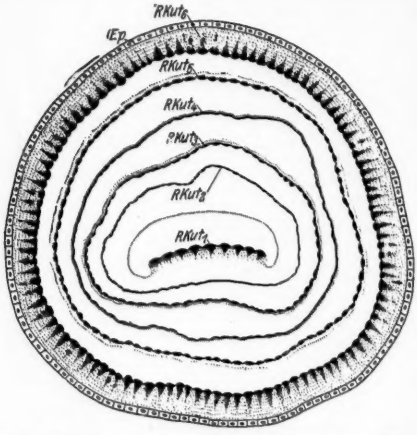


Fig. 2. Schnitt durch ein Epidermisbläschen der *Wachsmotte*, welches 5 überzählige Raupenhäutungen durchgemacht hat. *Ep* Epidermis, *Rkut* 1—5 die bei diesen Häutungen abgestoßenen Raupenkutikulen, *Rkut* 6 die von der Epidermis zuletzt gebildete Raupenkutikula (13).

ränder ein Ende. Auf diese Weise entwickelte sich aus jedem Transplantat ein *Epidermisbläschen*, dessen physiologisches Innere die umgebende Leibeshöhle des Wirtes, dessen physiologische Außenwelt der Innenraum des Bläschens war (Fig. 1c). Diese Epidermisbläschen vermochten sich nun zu häuten. Sie häuteten sich aber niemals autonom, sondern stets zur selben Zeit und in der gleichen Weise wie die Wirtsraupen. Epidermis erwachsener Raupen machte z. B. nach Transplantation in jüngere Raupen im Gleichschritt mit den Wirten *überzählige Raupenhäutungen* durch (Fig. 2). Die Epidermis ist hiernach weder zu autonomen Raupenhäutungen befähigt, noch zu einer bestimmten Anzahl dieser Häutungen determiniert. Sie wird vielmehr zu jeder Häutung durch extraepidermale, nichtartspezifische Stoffe angeregt und kann durch sie zu zahlreichen überzähligen Raupenhäutungen gezwungen werden (11, 12, 13).

Welches sind nun die *Abgabeorgane* der larvalen Häutungsstoffe? Bei jungen Raupen des *Seidenspinners* (14) und der *Wachsmotte* (15) wurden die Corpora allata operativ entfernt. Die Folge

war, daß sämtliche normalerweise noch folgenden Raupenhäutungen ausfielen und *vorzeitig* die Puppenhäutung eintrat. Natürlich waren die so entstandenen Puppen sehr klein (Fig. 3a, b) und lieferten winzige Falter. Die Corpora allata verursachen also während der Larvenperiode, daß die Häutungen den *Charakter der Raupenhäutung*, nicht den der Puppenhäutung tragen. Aus weiteren Experimenten an der *Wachsmotte* geht hervor, daß sie diese Funktion durch Abgabe eines Wirkstoffes ausüben. Zwei Versuchsserien kamen zur Durchführung. Einmal wurden jüngere Raupen, deren eigene Corpora allata entfernt worden waren, fremde Corpora allata (nebst ansitzenden Corpora cardiaca) in den Hinterleib transplantiert. Die Transplantate bewirkten, daß die Versuchstiere

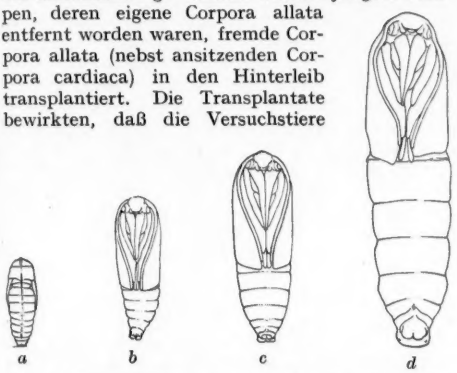


Fig. 3. Zwergpuppen, Normalpuppe und Riesenpuppe der *Wachsmotte*. *a* Zwergpuppe in Rückenansicht, Puppenhäutung nach dem drittletzten Raupenstadium. *b* Zwergpuppe in Bauchansicht, Puppenhäutung nach dem vorletzten Raupenstadium. *c* Normalpuppe, Puppenhäutung nach dem letzten Raupenstadium. *d* Riesenpuppe, Puppenhäutung nach einem überzähligen Raupenstadium (15).

keine vorzeitige Puppenhäutung, sondern weiterhin Raupenhäutungen durchmachten (15). Zum anderen wurden jüngere Corpora allata (nebst Corpora cardiaca) in intakte Raupen, welche im Anfang des letzten Stadiums standen, transplantiert. Sie bewirkten, daß die Wirte ihr letztes Raupenstadium nicht wie normalerweise mit der Puppenhäutung, sondern mit einer überzähligen Raupenhäutung abschlossen (16). [Während des überzähligen Raupenstadiums wuchsen die Wirtsraupen weiter und wurden schließlich durch eine Puppenhäutung zu Riesenpuppen (Fig. 3d), welche Riesenfalter lieferten).]

Die Corpora allata üben also ihre Wirkungen auf den Charakter der Häutungen durch einen Wirkstoff aus. Überzeugende Hinweise dafür, daß dieser auch die *Häutungen selbst* auslöst, ergaben sich nicht.

Zur Frage nach dem Abgabeorgan des *häutungauslösenden Stoffes* liefert ein kürzlich mitgeteiltes Experiment einen ersten Beitrag. Wurden Seidenraupen eines jüngeren Stadiums bis zu einer kritischen Periode hinter der Vorderbrust durchschnürt, so vermochten sich die Hinterstücke nicht mehr zu häuten. Wurde dagegen vor der Vorderbrust geschnürt, so war den Hinterstücken eine Häutung möglich. Diese Häutung war aber nun nicht die normalerweise folgende Raupenhäutung, sondern eine *vorzeitige Puppenhäutung*.

Hiernach scheint sich die Bewirkung jeder Raupenhäutung in folgender Weise zu vollziehen: Bis zu einer kritischen Periode wird von einem Organ der Vorderbrust ein häutungauslösender Faktor abgegeben. Auf diesen würde die Epidermis mit einer Puppenhäutung reagieren, wenn sie nicht durch einen Faktor aus dem Kopf (nach den obigen Versuchen durch den Wirkstoff der Corpora allata) zur Raupenhäutung bestimmt würde (17).

Eine humorale Bewirkung auch der Puppenhäutung ergab sich wiederum aus Reaktionen transplantierter Hautstücke: Bläschen aus Epidermis beliebig alter Raupen, ja sogar frisch geschlüpfter winziger „Eiräupchen", machten nach

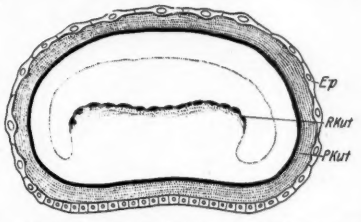


Fig. 4. Schnitt durch ein Epidermisbläschen der *Wachsmotte*, welches die Puppenhäutung des Wirtes mitgemacht hat. *Ep* Epidermis, *Rkut* die bei der Puppenhäutung abgestoßene Raupenkutikula, *Pkut* die neugebildete Puppenkutikula.

Transplantation in Raupen letzten Stadiums die Puppenhäutung der Wirte mit (Fig. 4) (13).

Versuche der Körperdurchschnürung und Blutübertragung führten weiter. Wurden Raupen der *Mehlmotte* (oder *Wachsmotte*) gegen Ende des letzten Stadiums *vor* einer kritischen Periode durchschnürt, so waren nur die Vorderstücke zur Puppenhäutung fähig; die Hinterstücke verharrten ohne Häutung im Raupenzustand (Fig. 5a). Wurde die Schnürung *während* der kritischen Periode vorgenommen, so machten die Vorderstücke eine typische Puppenhäutung, die Hinterstücke oft nur an bestimmten Stellen eine häufig atypische Puppenhäutung [Teilverpuppung, Fig. 5b) durch. Wurde *nach* der kritischen Periode geschnürt, so vollzog sich an den Vorder- und Hinterstücken eine typische Puppenhäutung (Fig. 5c). Daraus geht hervor, daß sich während der kritischen Periode ein puppenhäutungauslösender Faktor von vorn nach hinten im Körper ausbreitet (18). Die *stoffliche* Natur dieses Faktors ergibt sich aus Versuchen der Blutübertragung an *Schwärmer*raupen: Hinterstücke, welche vor der kritischen Periode abgeschnürt und daher nicht mehr aus sich heraus zur Puppenhäutung fähig waren, konnten durch Blut von Raupen, welche die kritische Periode bereits durchlaufen hatten, zur Puppenhäutung angeregt werden (19).

Durch operative Wegnahme und Transplantation von Organen wurde versucht, das *Abgabeorgan* des Wirkstoffes der Puppenhäutung zu ermitteln. Im Exstirpationsexperiment erwies sich das *Gehirn* für das Zustandekommen der Puppenhäutung bis zur kritischen Periode als absolut notwendig, nach derselben als bedeutungslos. Raupen, welche kurz vor der kritischen Periode enthirnt und deswegen zu autonomer Puppenhäutung unfähig waren, konnten dann durch transplantierte fremde Gehirne zur Puppenhäutung

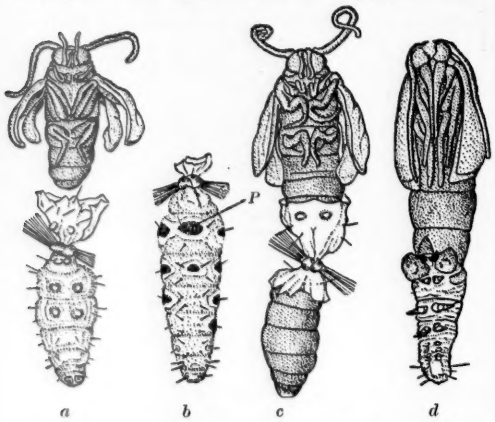


Fig. 5. Durchschnürungsversuche an *Mehlmotten*raupen. *a* Schnürung vor der kritischen Periode: Vorderstück junge Puppe, Hinterstück Raupe. *b* Schnürung während der kritischen Periode: Vorderstück (nicht abgebildet) junge Puppe, Hinterstück Teilpuppe; *P* Verpuppungsstellen. *c* Schnürung nach der kritischen Periode: Vorder- und Hinterstück junge Puppe. *d* junge Normalpuppe zum Vergleich (39).

angeregt werden. Damit war bewiesen, daß das Gehirn ein Abgabeorgan eines Wirkstoffes der Puppenhäutung ist. Durchgeführt wurden diese Experimente an *Mehlmotten-* (18) und *Schwärmer*raupen (19). Schließlich gelang es, im Raupengehirn verschiedener Schmetterlingsarten Drüsennervenzellen nachzuweisen (20).

Schnürungen an *Seidenraupen* ergaben später, daß sich der Gehirnwirkstoff hier außerordentlich langsam im Körper nach hinten ausbreiten müßte, wenn er *unmittelbar* die Puppenhäutung auslösen würde. Damit war die Möglichkeit einer *indirekten* Bewirkung der Puppenhäutung durch den Gehirnwirkstoff gegeben (2). Endlich erschien eine Mitteilung, nach welcher Testhinterkörper von *Seidenraupen*, die zu selbständiger Puppenhäutung unfähig waren, durch Transplantation bestimmter *Drüsen der Vorderbrust* zur Puppenhäutung veranlaßt werden konnten (21).

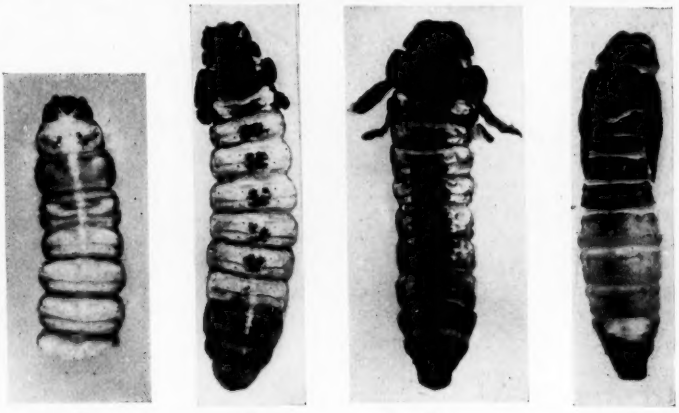
Diese letzteren Befunde komplizieren unsere Vorstellungen von der Bewirkung der Puppenhäutung. Es ist jetzt möglich, daß die Vorderbrustdrüsen den vom Gehirn abgegebenen Wirkstoff der Puppenhäutung zunächst speichern, um ihn dann auszuschütten. Es kann aber auch sein, daß der Gehirnwirkstoff die Vorderbrustdrüsen zur Abgabe eines Wirkstoffes anregt, welcher seinerseits die Puppenhäutung auslöst. Im letzteren Falle würden Beziehungen ähnlich denen zwischen Hypophyse und Schilddrüse bestehen.

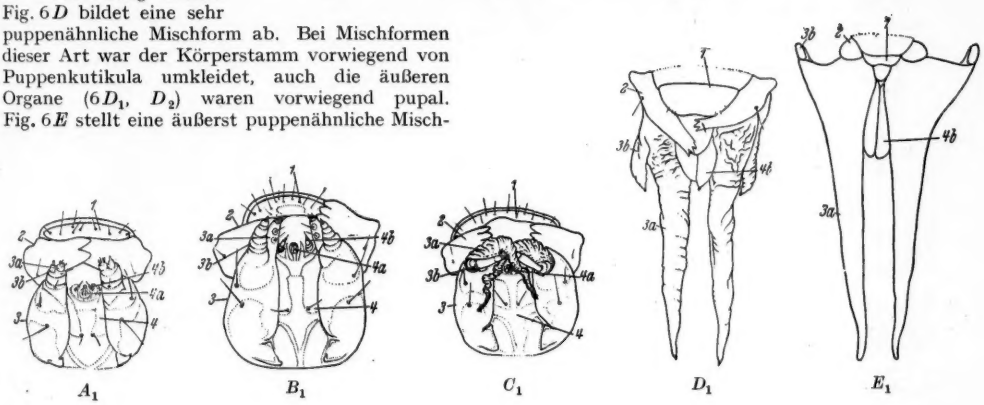
In der Erkenntnis, daß sich nur mit biochemischen Methoden entscheiden läßt, ob die Puppenhäutung durch einen einheitlichen Wirkstoff oder durch ein Wirkstoffsystem ausgelöst wird, wurde die chemische Isolierung des Wirkstoffes der Puppenhäutung in Angriff genommen (22). Es gelang schließlich, aus Jungpuppen der *Fleischfliege*, des *Mehlkäfers* und der *Wachsmotte* hochwirksame Aufbereitungen herzustellen, welche einen *Teil*prozeß der Verpuppung, nämlich die Erhärtung und Bräunung der Kutikula, die sog. *Puparisierung* hervorrufen. Die typische Wirkung dieses *„Wirkstoffes der Puparisierung"* gewährleisten bei der *Wachsmotte* aber erst vorbereitende, ebenfalls humoral bedingte Epidermisvorgänge. Hiernach löst nicht ein einheitlicher Wirkstoff, sondern ein *Wirkstoffsystem* während der kritischen Periode des letzten Raupenstadiums die Puppenhäutung aus (23). Diese Vorstellung schließt nun keineswegs aus, daß das Wirkstoffsystem der Puppenhäutung etwa in unterschwelliger Konzentration schon *vor* der kritischen Periode im Körper vorhanden ist und ihm eine *Determination* zur Puppenhäutung verleiht. Um auch diese Möglichkeit zu prüfen, wurden *Wachsmotten*raupen zu verschiedenen Zeiten des letzten Stadiums dem Wirkstoff transplantierter jüngerer Corpora allata ausgesetzt. Fand die Transplantation ganz im Anfang des letzten Raupenstadiums statt, so vermochte der Corpora allata-Wirkstoff die Puppenhäutung noch vollständig in eine Raupenhäutung abzuwandeln: Die Versuchstiere häuteten sich zu typischen Raupen. Wurde etwas später transplantiert, so war seine Wirkung schon etwas schwächer: Nur ein Teil der Tiere häutete sich zu Raupen, die übrigen zu äußerst raupenähnlichen Mischformen von Raupe und Puppe. Bei fortschreitend späterer Transplantation nahm die Wirkung des Corpora allata-Wirkstoffes fortschreitend ab: Die Versuchsraupen häuteten sich zu immer puppenähnlicheren Mischformen und zu Puppen. (Die Wirkungsdauer der Transplantate war in allen Versuchsserien gleich.)

Auf Grund dieses Ergebnisses ist anzunehmen, daß sich das Wirkstoffsystem der Puppenhäutung vom Beginn des letzten Raupenstadiums bis zur kritischen Periode fortschreitend stärker entwickelt und deshalb immer weniger durch den Corpora allata-Wirkstoff beeinträchtigt werden kann (24).

Einblicke in die *Reaktionsweise der Epidermis* auf die Metamorphosewirkstoffe ergaben sich aus einem morphologischen Vergleich der verschiedenen Mischformen. Fig. 6*B* stellt die vordere Körperhälfte einer sehr raupenähnlichen

Mischform in Rückenansicht dar. Bei Mischformen dieses Typs waren die Kutikula des Körperstammes, die Mundteile ($6B_1$), Augen ($6B_2$), Brustbeine und Flügelanlagen schwach, die Fühler stärker puppenmäßig gebildet. Fig. $6C$ gibt eine schon puppenähnlichere Mischform wieder. Bei solchen Formen war auf der Oberseite des Kopfes, der Brust und des Hinterleibes stellenweise tiefbraune, harte Puppenkutikula, im übrigen helle, weiche Raupenkutikula ausgebildet. Die Abbildungen der Mundteile und Augen ($6C_1$, C_2) lassen erkennen, in welch starkem Maße an den äußeren Organen neben larvalen auch pupale Merkmale in Erscheinung traten. Fig. $6D$ bildet eine sehr puppenähnliche Mischform ab. Bei Mischformen dieser Art war der Körperstamm vorwiegend von Puppenkutikula umkleidet, auch die äußeren Organe ($6D_1$, D_2) waren vorwiegend pupal. Fig. $6E$ stellt eine äußerst puppenähnliche Mischform dar. Bei solchen glichen die Mundteile ($6E_1$) Puppenmundteilen. Auch die Augen unterschieden sich nicht von Puppen-„Augen". Neben ihnen aber waren öfter noch wenige winzige, atypische Raupenaugen vorhanden ($6E_2$). Im Umkreis der Operationsstelle und zwischen den Segmenten war typische Raupenkutikula, sonst überall Puppenkutikula ausgebildet.





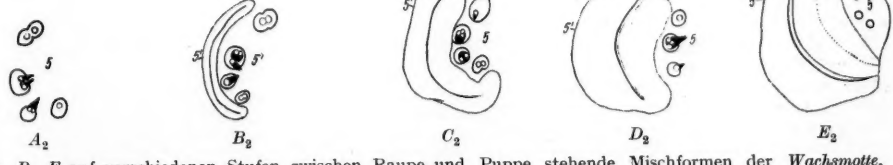


Fig. 6. B—E auf verschiedenen Stufen zwischen Raupe und Puppe stehende Mischformen der *Wachsmotte*. A_1 Mundteile einer Raupe, B_1—E_1 Mundteile der Mischformen. *1* Oberlippe, *2* Oberkiefer, *3* Unterkiefer, *3a* dessen Innenast, *3b* dessen Außenast, *4* Unterlippe, *4a* deren Innenäste, *4b* deren Außenäste. A_2 Augen einer Raupe, B_2—E_2 Augenbildungen der Mischformen. *5* Raupenaugen, *5'* Puppen„auge" (24).

Schon die Schnürungsversuche an Mehlmottenraupen hatten ergeben, daß die Epidermis des Hinterleibes in verschiedenen Bezirken mit *unterschiedlicher Empfindlichkeit* auf das Wirkstoffsystem der Puppenhäutung reagiert (vgl. S. 331 und Fig. 5 b).

Die vergleichende Analyse der Mischformen erweiterte diesen Befund. Sie zeigte, *in welcher Weise die Epidermisbezirke des Körperstammes und der äußeren Organe auf die Komponenten experimentell erzeugter Mischungen der Metamorphosewirkstoffe unterschiedlich ansprechen* (24).

In der Literatur sind wiederholt abnorme, in Zuchten oder auch im Freiland gefundene Schmetterlingslarven beschrieben. Diese *„metatelen"* Raupen ähneln experimentell erzeugten Mischformen der *Wachsmotte* so sehr, daß auf gleiche physiologische Grundlagen der Entstehung geschlossen werden muß. Es ist also anzunehmen, daß während des letzten Raupenstadiums auch *spontan* (vielleicht infolge einer Hypertrophie der Corpora allata) Mischungen der Metamorphosewirkstoffe entstehen können, welche den experimentell hergestellten Wirkstoff-Mischungen entsprechen.

a *b*

Fig. 7. *Kalifornischer Eichenspinner. a* Verschmelzung eines pupalen Testhinterstücks (oben) mit einer entwicklungsfähigen Puppe (unten), *b* beide Stücke nach der Imaginalhäutung (26).

Die raupenähnlichsten Mischformen der *Wachsmotte* vermochten sich nun zu typischen Puppen zu häuten, welche Falter lieferten. In diesen Fällen folgten die Zustände der Raupe, der Mischform von Raupe und Puppe, der Puppe und der Imago aufeinander. Man konnte also, indem man zum Wirkstoffsystem der Puppenhäutung Corpora allata-Wirkstoff hinzufügte, *eine holometabole Metamorphose in einen Entwicklungsgang abändern, welcher der ursprünglicheren heterometabolen Metamorphose ähnelte.* Diese Tatsache mag für stammesgeschichtliche Untersuchungen innerhalb der Insektenklasse wichtig werden, denn wir wissen, daß bei Insekten Abänderungen in Wirkstoffsystemen durch Erbanlagenmutation entstehen können.

Wie sich in Schnürungs- und Zerschneidungsexperimenten an Puppen verschiedener *Tagfalter* zeigte, zieht der Vollzug der Puppenhäutung nicht die weitere, mit der Imaginalhäutung endende Entwicklung nach sich. Vielmehr wird diese durch Impulse ausgelöst, welche im Beginn des Puppenstadiums während einer kritischen Periode vom Brustabschnitt ausgehen (25). Die stoffliche Natur auch dieser Impulse ergibt sich aus der Reaktion von Epidermisbläschen, welche synchron mit ihren Wirten die Imaginalentwicklung und -häutung durchmachten (13). Eindrucksvolle Experimente am kalifornischen *Eichenspinner* bestätigen und erweitern diese Befunde: Unter anderem wurden Testhinterstücke von Puppen, welche zu autonomer Weiterentwicklung unfähig waren, mit entwicklungsfähigen Puppenstücken verschmolzen (Fig. 7a). Nunmehr entwickelten sich beide Stücke synchron bis zur Imaginalhäutung (Fig. 7b). Das *Abgabeorgan* des Stoffes der Imaginalhäutung konnte noch nicht gefunden werden. Die Vorderbrustdrüsen kommen anscheinend nicht in Frage (26).

Käfer. Experimente, welche neuerdings am Mehlkäfer durchgeführt wurden, lassen darauf schließen, daß die Corpora allata hier die gleiche Funktion wie bei Schmetterlingen ausüben (40).

Zweiflügler. In der Physiologie der Larvenhäutungen von *Fliegen* haben wir noch keinen Einblick, wohl aber in die Physiologie ihrer *Puppariumbildung*, eines Vorganges, welcher der Puppenhäutung anderer Holometaboler vergleichbar ist. Versuche der Schnürung und Blutinjektion, durchgeführt an *Fleischfliegen*, ergaben zunächst, daß die Puppariumbildung von der Gehirnregion her während einer kritischen Periode auf humoralem Wege ausgelöst wird (27). Später ließ sich die *Ringdrüse* [ein offensichtlich heterogenes Organ, dessen Zentralteil den Corpora allata entspricht (28, 29, 30, 31)] als Abgabeorgan eines nicht artspezifischen *Wirkstoffes der Puppariumbildung* nachweisen. Durch transplantierte Ringdrüsen erwachsener Larven konnten nämlich Testhinterstücke zur Puppariumbildung angeregt werden. Ferner war es möglich, jüngere Ganzlarven durch solche Transplantate zu *vorzeitiger* Puppariumbildung zu zwingen (32, 33). Schließlich vermochte man mit Präparaten des „Wirkstoffes der Puparisierung" (s.S.332) an Testhinterstücken der Fleischfliege Puparisierungen hervorzurufen (23). Hiernach wird die Puppariumbildung durch ein nicht artspezifisches Wirkstoff*system* ausgelöst. Auch bei *Fliegen* gewährleistet der Vollzug der Puppariumbildung noch nicht die Weiterentwicklung, welche mit der Imaginalhäutung abschließt. Diese ist vielmehr, wie sich aus Schnürungs- und Transplantationsexperimenten an der Taufliege ergab, von einem Stoff abhängig, welcher im *Brustabschnitt* der jungen Puppe während einer kritischen Periode zur Abgabe kommt (34). Sein Abgabeorgan ist höchstwahrscheinlich die in der Puppe nach hinten verlagerte Ringdrüse (35).

Für die typische Entwicklung der Eierstöcke und die Dotterbildung sind bei Taufliegen Wirkstoffe notwendig. Nach Überpflanzung weiblicher Keimdrüsen zwischen bestimmten Taufliegen*arten* fand keine typische Entwicklung der Transplantate statt. Eine solche ließ sich aber durch Mitverpflanzung der *arteigenen* Ringdrüse ermöglichen. Dieser Versuch und weitere schöne Experimente berechtigten zu dem Schluß, daß die gonadotropen Wirkstoffe der Ringdrüse, wenigstens in physiologischen Konzentrationen, *artspezifisch* sind (36, 37, 38).

Bei den untersuchten *Heterometabolen* (*Stabheuschrecke* und *Landwanze*) und *Holometabolen* (*Schmetterlinge*) wird die *äußere* Metamorphose während der Larvenperiode zweifellos durch Wirkstoffe mit ähnlichen Wirkungen bestimmt. Die Häutungen als solche werden bei der *Wanze*

während kritischer Perioden durch einen Gehirnwirkstoff, bei *Schmetterlingen* durch ein Wirkstoffsystem des Gehirns oder der Vorderbrustdrüsen ausgelöst. Jede Häutung würde bei der *Wanze* eine Imaginalhäutung, bei *Schmetterlingen* eine Puppenhäutung sein, wenn nicht jeweils auch ein Corpora allata-Wirkstoff abgegeben und dessen relative Menge darüber bestimmen würde, in welchem Ausmaße Charaktere der Larvenhäutung auftreten. Bei der *Wanze* und bei *Schmetterlingen* fehlt der Corpora allata-Wirkstoff während des letzten Larvenstadiums. Deswegen schließt dieses mit der Imaginalhäutung bzw. Puppenhäutung ab. Vergleicht man in dieser Weise das Wenige, welches wir heute über die Bewirkung der Häutungen wissen, so drängt sich der Gedanke einer *physiologischen Homologie der Imaginalhäutung der Heterometabolen und der Puppenhäutung der Holometabolen* auf. Die in ihrer äußeren (und inneren) Metamorphose hoch spezialisierten, holometabolen *Fliegen* können heute noch nicht in diesen Vergleich einbezogen werden. Jedenfalls wird auch bei ihnen die der Puppenhäutung vergleichbare Puppariumbildung während einer kritischen Periode durch ein Wirkstoffsystem ausgelöst. Da sich das Abgabeorgan, die Ringdrüse, aus mehreren Organen zusammensetzt, ist die Frage nach dem Abgabeorgan des Wirkstoffsystems der Puppariumbildung im *vergleichend anatomischen Sinne* noch unbeantwortet. Bei den untersuchten *Holometabolen* (*Schmetterlingen* und *Fliegen*) wird die Imaginalentwicklung durch stoffliche Faktoren ausgelöst, welche im Brustabschnitt der jungen Puppe während einer kritischen Periode zur Abgabe kommen. Gonadotrope Wirkstoffe der Corpora allata kommen bei *Heterometabolen* und *Holometabolen* (*Grashüpfern*, *Wanzen* und *Fliegen*) vor.

Einzelne Ergebnisse, welche sich noch nicht in das hier entworfene, sicherlich vorläufige Bild einfügen lassen, sprechen dafür, daß manche Abläufe komplizierter sind, als sie uns heute erscheinen.

Literatur.

1. BODENSTEIN, Erg. Biol. 13 (1936). — 2. BOUNHIOL Bull. biol. France et Belg. (Suppl. 1938). — 3. PFLUGFELDER, Biol. gen. **15** (1941). — 4. PFLUGFELDER, Verh. dtsch. zool. Ges. **1937**. — 5. PFLUGFELDER, Z. wiss. Zool. **151** (1938). — 6. PFLUGFELDER, Z. wiss. Zool. **152** (1939). — 7. PFLUGFELDER, Z. wiss. Zool. **153** (1940). — 8. WIGGLESWORTH, Quart. J. microsc. Sci. **77** (1934). — 9. WIGGLESWORTH, Quart. J. microsc. Sci. **79** (1936). — 10. WIGGLESWORTH, J. of exper. Biol. **17** (1940). — 11, 12. PIEPHO, Biol. Zbl. **58** (1938). — 13. PIEPHO, Naturwiss. **26** (1938). — 14. BOUNHIOL, C. r. Acad. Sci. Paris **203** (1936). — 15. PIEPHO, unveröffentlicht. — 16. PIEPHO, Biol. Zbl. **60** (1940). — 17. FUKUDA, Proc. imp. Acad. Tokyo **16** (1940). — 18. KÜHN u. PIEPHO, Ges. Wiss. Göttingen, Nachr. a. d. Biol. **2** (1936). — 19. PLAGGE, Biol. Zbl. **58** (1938). — 20. DAY, Nature (Lond.) **1940**. — 21. FUKUDA, Proc. imp. Acad. Tokyo **16** (1940). — 22. BECKER u. PLAGGE, Biol. Zbl. **59** (1939). — 23. BECKER, Biol. Zbl. **61** (1940). — 24. PIEPHO, Roux' Arch. **141** (1942). — 25. HACHLOW, Roux' Arch. **125** (1931). — 26. BODENSTEIN, Roux' Arch. **137** (1938). — 27. FRAENKEL, Proc. roy. Soc. Lond. (B) **118** (1935). — 28. THOMSON, Naturwiss. **29** (1940). — 29. THOMSON, Vidensk. Medd. Dansk Nathist. Foreniging **106** (1942). — 30. VOGT, Naturwiss. **29** (1941). — 31. VOGT, Naturwiss. **30** (1942). — 32. HADORN u. NEEL, Roux' Arch. **138** (1938). — 33. VOGT, Biol. Zbl. **62** (1942). — 34. BODENSTEIN, Roux' Arch. **137** (1938). — 35. VOGT, Roux' Arch. **142** (1942). — 36. VOGT, Roux' Arch. **140** (1940). — 37. VOGT, Biol. Zbl. **61** (1940). — 38. VOGT, Roux' Arch. **141** (1942). — 39. KÜHN, Jahrb. d. Kaiser-Wilhelm-Ges. (1939). — 40. RADTKE, Naturwiss. **30** (1942).

Die neueren biochemischen Erkenntnisse und Probleme der Chemotherapie.[1])

Von TH. WAGNER-JAUREGG, Frankfurt/Main.

Das *Ziel der Chemotherapie* ist die Heilung von Infektionskrankheiten mit chemischen Mitteln. Pathogene Schmarotzer in spezifischer Weise zu treffen, ohne dem befallenen Organismus einen untragbaren Schaden zuzufügen, ist ihre wesentliche Aufgabe. Die Rücksichtnahme auf das erkrankte Lebewesen erlaubt uns in vielen Fällen nicht die Anwendung besonders drastischer Mittel, die eine völlige Abtötung der Infektionskeime hervorrufen; es wird meist lediglich eine Virulenzverminderung erreicht, während die völlige Vernichtung den Abwehrkräften des Körpers überlassen bleibt. Zwischen den *Desinfektionsmitteln*, mit denen wir im Reagensglas durch Oxydation, Eiweißfällung, Eiweißdenaturierung oder -spaltung Mikroorganismen unschädlich machen, und den *Heilmitteln der Chemotherapie* wird demnach, trotz mancher chemischen Verwandtschaft, im allgemeinen der Unterschied bestehen, daß die ersteren *keimtötend* (*bakterizid*) wirken, die letzteren vielfach nur *entwicklungshemmende* (*bakteriostatische*) Eigenschaften besitzen. Durch die Forschungen der letzten Jahre ist es uns klargeworden, daß viele chemotherapeutischen Wirkungen lediglich auf der inaktivierenden Blockierung lebenswichtiger Lebensfunktionen der Krankheitserreger beruhen; die dabei auftretende Schwächung der Mikroorganismen kann genügen, um diese zu Opfern der natürlichen Abwehreinrichtungen, z.B. der Phagocytose, werden zu lassen. Zu diesem Zweck muß ein Chemotherapeutikum als Konkurrent von Aufbau-, Betriebs- und Erhaltungssubstanzen bzw. von Nähr- oder Wirkstoffen des Infektionserregers auftreten können.

Es ist daher wichtig, etwas über die Lebensverhältnisse von Mikroorganismen zu wissen. Was deren *Nährstoffbedürfnisse* betrifft, so stehen diese trotz ihrer relativen Einfachheit in einigen wich-

[1]) Nach einem am 22. II. 1943 im Physikal. Verein Frankfurt a. M. gehaltenen Vortrag.

tigen Punkten doch denjenigen höherer Lebewesen recht nahe. Beispielsweise sind viele Bakterien, Hefen, Pilze, Diatomeen, Algen usw. auf die Zufuhr kleinster Mengen sog. *Wuchsstoffe* angewiesen, was dem *Vitaminbedarf höherer Tiere* entspricht. Diese Wachstumsfaktoren sind auch zum Teil identisch mit bekannten Vitaminen. Die zur Gruppe der B-Vitamine gehörenden bilden funktionell in vielen Fällen wohl als *Co-Fermente* Bestandteile lebenswichtiger Enzymsysteme. In letzter Zeit haben sich gerade auf dem Wuchsstoffgebiet interessante Beziehungen zur Chemotherapie ergeben, die hier an erster Stelle behandelt werden sollen.

Ausgangspunkt für diese Erkenntnisse waren die *Sulfonamide* (Prontosile), jene von DOMAGK, MIETZSCH und KLARER vor etwa einem Jahrzehnt in den von H. HÖRLEIN geleiteten Elberfelder Forschungslaboratorien der I. G. Farbenindustrie entdeckten Heilmittel, welche die erfolgreiche Behandlung bakterieller Infektionen ermöglicht haben. Dadurch wurde endlich der Bann gebrochen, der bis dahin die Chemotherapie in Schranken hielt; alle vorher errungenen großen und schönen chemotherapeutischen Erfolge waren bei Krankheiten gewonnen, welche durch Spirochäten, Protozoen und andere Mikroorganismen hervorgerufen werden, die phylogenetisch auf einer höheren Entwicklungsstufe stehen als die primitiven Bakterien. Vor allem Kokken- und Anaerobierinfektionen, wie eitrige Entzündungen und Abszesse, Wundrose, Kindbettfieber, Blutvergiftungen, Lungenentzündung, übertragbare Genickstarre (Hirnhautentzündung), Tripper und Wundinfektionen, können jetzt mit Erfolg behandelt werden (1). Die Bedeutung der neuen Präparate für die Kriegschirurgie ist gegenwärtig schon eine sehr große. Damit kommen die Früchte der Chemotherapie jetzt auch den Ländern der gemäßigten Zone zugute, während bisher — abgesehen vom Salvarsan als Antisyphiliticum — hauptsächlich die Tropen daraus Nutzen gezogen hatten. Noch immer erobert sich die Sulfonamidbehandlung neue Gebiete, und der von dieser Erfindung ausgehende Impuls hat die Chemotherapie in ganz ungewöhnlicher Weise befruchtet. Der Wert dieser Entdeckung ist aber nicht nur in der großen Fülle der neuen Anwendungsmöglichkeiten zu erblicken, sondern vor allem auch in der Tatsache, daß damit der Einbruch in ein bisher vollkommen unzugängliches Gebiet errungen wurde. Das gibt uns neue Hoffnungen für die Inangriffnahme noch ungelöster schwieriger Aufgaben, wie z. B. der Chemotherapie der Viruserkrankungen und der Tuberkulose.

Chemisch leiten sich die meisten der neuen Heilmittel von einer recht einfach gebauten, bereits seit dem Jahre 1908 bekannten Grundsubstanz, dem von GELMO beschriebenen *p-Aminobenzolsulfonamid*, $H_2N \cdot C_6H_4 \cdot SO_2NH_2$ ab, das jetzt die Handelsbezeichnung *Prontosil album* oder *Prontalbin* trägt. Größere praktische Bedeutung haben vor allem die in der Sulfonamidgruppe substituierten Produkte $H_2N \cdot C_6H_4 \cdot SO_2NHR$ erlangt, besonders solche mit einem heterocyclischen Rest R, z. B. das *Sulfapyridin* (Eubasinum, Dagenan), in dem R ein Pyridinrest, oder das *Sulfathiazol* (Cibazol, Eleudron), worin R ein Thiazolrest ist. Diese Hilfsgruppen steigern die Wirksamkeit wesentlich und beeinflussen die Spezifität bezüglich Anwendbarkeit gegenüber verschiedenen Erregern; der eigentliche Träger des chemotherapeutischen Effektes ist aber die *p-Aminobenzolsulfosäure:*

$$H_2N \cdot C_6H_4 \cdot SO_3H.$$

Letztere Feststellung ist das Ergebnis systematischer Untersuchungen über die Wirkungsweise der Sulfonamide. Die früheren Anschauungen über den Reaktionsmechanismus von Chemotherapeuticis waren meist rein spekulativer Art. Auf gewissen experimentellen Grundlagen fußte die Vorstellung von B. v. ISSEKUTZ und H. und H. v. JANCSO, daß zwischen dem Kohlehydratstoffwechsel von Trypanosomen und ihrer chemotherapeutischen Beeinflußbarkeit charakteristische Beziehungen bestehen. So wurde die Ansicht vertreten, daß *Germanin ein spezifisches Hemmungsgift für den Zuckerstoffwechsel der Flagellaten darstellt.* 1940 hat P. FILDES (2) es wahrscheinlich gemacht, daß die Wachstumshemmung von Colibazillen durch Quecksilber-II-chlorid (Sublimat) als *Vergiftung für den Stoffwechsel wichtiger Sulfhydridgruppen* infolge Mercaptidbildung aufzufassen ist. Denn durch Zusatz von SH-Verbindungen, wie Cystein oder Glutathion, läßt sich diese Sublimatvergiftung wieder rückgängig machen.

Auch die *Prontosile hemmen Stoffwechselvorgänge*, z. B. die Sauerstoffatmung und den Kohlehydratstoffwechsel von Bakterien, offenbar durch Beeinflussung bestimmter Fermentsysteme (3). Es wurde auch die Vermutung ausgesprochen, daß die therapeutische Wirkung der Sulfonamide darauf beruht (4). Die Herabsetzung der Atmungsgröße wachsender Bakterienkulturen durch verschiedene Sulfonamide ermöglicht in manchen Fällen den Vergleich der bakteriostatischen Wirksamkeit dieser Verbindungen.

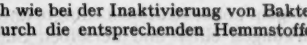
Durch die Arbeiten von LOCKWOOD, MCINTOSH und WHITHBY, WOODS und FILDES, STAMP, RUBBO und GILLESPIE, R. KUHN und Mitarbeitern wissen wir heute noch Näheres über den eigentlichen Angriffspunkt der Sulfanilamide (5). Viele Mikroorganismen benötigen für ihr normales Gedeihen in geringster Menge einen Wuchsstoff, der aus Hefe isoliert und chemisch als *p-Aminobenzoesäure* $H_2N \cdot C_6H_4 \cdot COOH$ identifiziert wurde. Dieser Wachstumsfaktor, den man auch als *Bakterienvitamin* bezeichnen kann (er ist auch für Säugetiere ein Nahrungsergänzungsstoff und heißt als solcher Vitamin H'), wird in seiner Wirkung *durch Sulfanilsäure*, die Muttersubstanz der Prontosile, *gehemmt*, und dies ist die eigentliche Grundlage des chemotherapeutischen Effektes der Sulfanilamide. Der Antagonismus der beiden Substanzen, deren Formeln sich nur durch den Austausch einer Carboxylgruppe (COOH) gegen den Sulfosäurerest

(SO_3H) unterscheiden (Tabelle 2), erklärt sich aus dieser nahen chemischen Verwandtschaft; die zellfremde Sulfanilsäure verdrängt bei geeignet hoher Konzentration entsprechend dem Massenwirkungsgesetz die lebenswichtige p-Aminobenzoesäure und schaltet so eine unentbehrliche Komponente normaler Bakterienentwicklung aus. Die Prontosilbehandlung kann gewissermaßen als *Vitaminmangeltherapie* angesehen werden; von der zeitweisen Inaktivierung eines Vitamins erholt sich das Wirtstier rasch, während die Bazillen in ihrer Lebenstätigkeit so gehemmt werden, daß sie der Phagozytose zum Opfer fallen. Möglicherweise besitzt die p-Aminobenzoesäure für Säugetiere überhaupt nicht die gleiche überragend lebenswichtige Bedeutung wie für die Bazillen[1]).

Durch elektrokinetische Messungen konnte die gleiche Beeinflussung der zeitlichen Veränderung der Beweglichkeit von Colibazillen in Gegenwart von Sulfanilamid wie von p-Aminobenzoesäure festgestellt werden, während andere, ähnlich gebaute Verbindungen davon deutlich verschiedene Effekte geben (6). Das spricht für den *gleichen Angriffspunkt des chemisch verwandten Vitamins und Antivitamins an der Zelloberfläche*; die Verknüpfung erfolgt wahrscheinlich vermittels der NH_2-Gruppe.

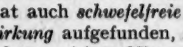
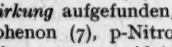
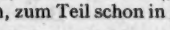
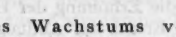
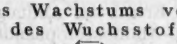
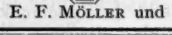
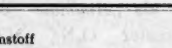
Der Wuchshemmstoffantagonismus erinnert in seinem Mechanismus etwas an die *chemotherapeutische Interferenz*. Darunter versteht man das Phänomen, daß der Heileffekt einiger Stoffe durch unwirksame oder schlecht wirksame Substanzen aufgehoben werden kann, wobei verschiedene *Interferenzpaare* unterschieden werden können, z. B. Trypaflavin-Parafuchsin, Arsinsäuren-Parafuchsin, Arsinoxyde-Sulfhydrylverbindungen u. a. Wenn diese Interferenzerscheinungen auch verschiedene Ursachen haben können, so spielt in manchen Fällen zweifellos eine Blockierung maßgebender Reaktionsorte in den Parasiten eine Rolle, ähnlich wie bei der Inaktivierung von Bakterienvitaminen durch die entsprechenden Hemmstoffe.

Ein besonders aktiver Bakterienhemmstoff ist das von der Sulfanilsäure abgeleitete p, p'-Diaminodiphenylsulfon, dessen Digalaktosid



jetzt unter dem Namen *„Tibatin"* im Handel ist. Man hat auch *schwefelfreie Substanzen mit Sulfonamidwirkung* aufgefunden, z. B. das p, p'-Diaminobenzophenon (7), p-Nitroacetophenon (8) und p-Aminobenzoesäureamid (9), die in bestimmten Systemen, zum Teil schon in geringerer Konzentration

Tabelle 1. Hemmung des Wachstums von Streptobacterium plantarum in Gegenwart des Wuchsstoffes p-Aminobenzoesäure H_2N⟨⟩$COOH$.
(Nach R. KUHN, E. F. MÖLLER und G. WENDT.)

Hemmstoff		Mole Hemmstoff: 1 Mol Wuchsstoff (50% Hemmung)
p-Aminoacetophenon		12700
Sulfanilsäure		5000
p-Nitroacetophenon		2900
p,p'-Diaminobenzophenon		1600
Sulfanilamid		150
Sulfapyridin		63
Sulfathiazol		35
p, p'-Diaminodiphenylsulfon		28
p, p'-Diaminobenzil		

als Sulfanilsäure, Wachstumshemmung hervorrufen, aber doch schwächer wirksam sind als Sulfanilamid, Sulfapyridin, Sulfathiazol oder p,p'-Diaminodiphenylsulfon, wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist. Dagegen steht das p, p'-Diaminobenzil (10) dem zuletzt genannten Sulfon an Wirksamkeit nicht nach.

Die Formeln der Tabelle 1 zeigen, daß durch Austausch der Hydroxylgruppe gegen geeignete Liganden die Wuchsstoffeigenschaften der p-Aminobenzoesäure ins Gegenteil umschlagen können. Ja sogar die freie p-Aminobenzoesäure hemmt in hohen Dosen das Bakterienwachstum. Bei anderen Wuchs-Hemmstoff-Antagonistenpaaren wurde beobachtet, daß der Hemmstoff nur in hoher Konzentration als solcher wirkt, in großer Verdünnung aber den entsprechenden Wuchsstoff teilweise zu ersetzen vermag. Das erinnert an ähnliche Verhältnisse bei den Mineralsalzen; so sind beispielsweise Spuren von Eisen für Diphtherie- und Tuberkelbazillen lebensnotwendig, beeinträchtigen aber in größerer Menge ihre Vermehrung. Übrigens sind den Pharmakologen ja

[1]) Nachtrag bei der Korrektur: E. AUHAGEN [Hoppe-Seylers *Z.* **277**, 197 (1943)] hat die interessante Feststellung gemacht, daß bei Streptobacterium plantarum p-Aminobenzoyl-l-glutaminsäure in vitro als Antagonist von p-Sulfanilamid etwa 8—10mal wirksamer ist als die äquimolekulare Menge p-Aminobenzoesäure. Danach ist anzunehmen, daß p-Aminobenzoesäure den Bakterien lediglich als Baustoff für eine prosthetische Gruppe dient. Nachgewiesenermaßen liegt die p-Aminobenzoesäure auch in der intakten Hefe nicht frei, sondern an Zellbestandteile gebunden vor.

auch seit langem konzentrationsbedingte antagonistische Wirkungen einer und derselben Substanz bekannt.

Aus der Tabelle ist weiterhin ersichtlich, daß die Bakterienzelle zum Wuchsstoff eine sehr viel größere Affinität besitzt als zum Antagonisten; daher ist von letzterem zur Wachstumshemmung stets eine außerordentlich hohe molare Überschußkonzentration nötig. Die Reihenfolge, in der die Hemmstoffwirkung der angegebenen Substanzen beim Milchsäurebazillus Streptobact. plantarum ansteigt, ist ähnlich derjenigen der therapeutischen Wirkung bei manchen pathogenen Bakterien.

Interessant ist auch die Erhöhung der Hemmstoffeigenschaften durch Ersatz der Aminogruppe gegen die Nitrogruppe (p-Aminoacetophenon → p-Nitroacetophenon). Wahrscheinlich beruht der gute therapeutische Effekt bei pneumokokkeninfizierten Mäusen, der als *„Amonale"* bezeichneten Nitrobenzoesäureester O_2N–C$_6$H$_4$–$COO \cdot R$ ($R = C_6H_{13}$ bis $C_{12}H_{25}$) von MEISER und SCHÖNHÖFER (11) auch auf einem *Antagonismus der p-Nitrobenzoesäure zur p-Aminobenzoesäure*. Im Reagensglas konnte J. K. MILLER (12) diesen Antagonismus bei Streptococcus viridans demonstrieren. Auch bei Staphylococcus aureus interferieren p-Amino- und p-Nitrobenzoesäure; auffallenderweise wird aber bei Colibazillen die antiseptische Wirkung der p-Nitrobenzoesäure durch p-Aminobenzoesäure nicht aufgehoben[1]). Auch bei Gonokokken hat die p-Nitrobenzoesäure keine Antisulfonamidwirkung[2]).

Die bakteriostatische Wirkung des gegen Gasödem und andere Anaerobierinfektionen empfohlenen *Marfanils* (Mesudin) H_2NCH_2–C$_6$H$_4$–SO_2NH_2, des Methylhomologen des Prontalbins, wird durch p-Aminobenzoesäure nicht aufgehoben[3]). Wohl aber konnte bei dem anderen isomeren Homologenpaar, nämlich den Säuren

H_2N–C$_6$H$_4$–CH_2COOH und H_2N–C$_6$H$_4$–CH_2SO_3H

ein echter Wuchsstoff-Hemmstoff-Antagonismus nachgewiesen werden (13) (Tabelle 2).

Die Gegenüberstellung der Tabelle 2 zeigt, daß im Wuchsstoff die basische Amino- und die saure Carboxylgruppe gleichzeitig, im Hemmstoff mindestens eine davon vorhanden sind. Die „Amboceptor"funktion der p-Aminobenzoesäure hängt vielleicht mit ihrer Co-Fermentnatur zusammen.

Tabelle 2.

Wuchsstoff:	Hemmstoff:
H_2N–C$_6$H$_4$–$COOH$	H_2N–C$_6$H$_4$–SO_3H ($-SO_2NH_2$)
	H_2N–C$_6$H$_4$–$CO \cdot R$
	O_2N–C$_6$H$_4$–$COOH$
H_2N–C$_6$H$_4$–CH_2COOH	H_2N–C$_6$H$_4$–CH_2SO_3H

Ein weiterer wichtiger Stoffwechselregulator vieler Bakterien ist die Nikotinsäure bzw. deren Amid (Tabelle 3), welches mit dem *Antipellagravitamin* identisch ist. Der tierische Organismus verwendet diese Substanz zum Aufbau von *Co-Dehydrasen*, die der Zelle als Wasserstoffüberträger dienen. Für einige Mikroorganismen ist das *Nikotinsäureamid* ein *Wuchsstoff* (*Bakterienvitamin*), andere vermögen diese Verbindung wohl selbst aus Nahrungsbestandteilen aufzubauen. In letzterem Fall könnte man von einem *Bakterienhormon* sprechen in Analogie zum Beispiel der Askorbinsäure, die für Mensch, Affe und Meerschweinchen ein Vitamin, für Rinder, Hunde, Kaninchen, Ratte und Maus ein Hormon ist. Der Antagonist der Nikotinsäure ist wieder die der Carboxylverbindung entsprechende Schwefelverbindung, das *Pyridin-3-sulfonamid* (14) (Tabelle 3). Die Beeinflussung der Bakterienentwicklung durch diese Substanz kann innerhalb derselben Art von Stamm zu Stamm verschieden ausfallen. Das hängt offenbar damit zusammen, daß der eine Stamm mit einer bestimmten, in der Nährlösung vorhandenen Menge Nikotinsäureamid auskommen muß, während der andere sich diesen Wuchsstoff zusätzlich selbst synthetisieren kann und daher gegen zugesetzten Hemmstoff unempfindlicher ist.

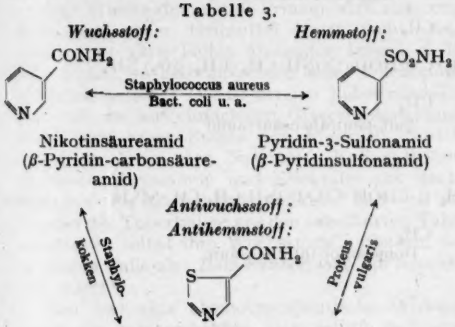
Von praktischer Bedeutung für die jetzt besonders interessierende *Chemotherapie der Ruhr* könnte der Befund werden, daß Nikotinsäure und ihr Amid auch für Dysenteriebazillen Wachstumsfaktoren sind (15). Leider ist der Antagonist dieser Wuchsstoffe, das Pyridin-β-sulfonamid, präparativ nicht ganz leicht in ausreichender Menge erhältlich, um damit klinische Versuche anstellen zu können. Bei der Atmung von Bacterium dysenteriae soll unter bestimmten Bedingungen aber auch Sulfapyridin als Antagonist der Nikotinsäure funktionieren (16). Damit stehen Berichte über klinisch und bakteriologisch günstige Erfolge bei Behandlung der Bazillenruhr mit *Sulfapyridin* und *Sulfathiazol* im Einklang (17). Vielleicht hat hier das *Sulfanilylguanidin* noch eine größere Zukunft, weil dieses aus dem Darm nur in geringem Maße resorbiert wird. Man kann daher im Darmkanal eine höhere Konzentration des Medikamentes erreichen, was für die intensive Behandlung akuter Darminfektionen wertvoll ist (19).

In der Tabelle 3 sind auch zwei in der Natur bisher nicht aufgefundene Laboratoriumsprodukte, die Wuchsstoffeigenschaften besitzen, aufgeführt. Es sind dies das *2-[Pyridin-3-sulfosäureamido]-pyridin* und die *Thiazol-5-sulfosäure*, die bei Staphylokokken die Nikotinsäure bzw. ihr Amid als Wuchsstoff in hohen Konzentrationen zu ersetzen vermögen (18). Die Verhältnisse erinnern an entsprechende beim B_1-Vitamin, und man könnte in Analogie dazu diese *künstlichen Wuchsstoffe* auch als *Bakterien-Pseudovitamine bezeichnen*. Beide Verbindungen gehören in die Reihe der Sulfosäuren, unter denen sonst bisher nur Hemmstoffe angetroffen wurden.

[1]) G. IVÁNOVICS, Z. Immun.forsch. **102**, 238 (1942).
[2]) J. KIMMIG, Klin. Wchschr. **22**, 31 (1943).
[3]) K. A. JENSEN u. K. SCHMITH, Z. Immunforsch. **102**, 261 (1942).

In dieser Gruppe kennen wir ferner eine Substanz, die in ihrer Wirkung zwischen Wuchs- und Hemmstoff steht. Es ist dies das *Thiazol-5-carbonsäureamid* (Tabelle 3), das einerseits die Hemmung des Wachstums von Proteus vulgaris durch Pyridin-3-sulfonamid antagonistisch beeinflußt, andererseits bei Staphylokokken das durch Nikotinsäureamid geförderte Wachstum schwach hemmt (20, 21); irgendwelche wachstumsfördernde Wirkung vermag Thiazol-5-carbonsäureamid selbst nicht zu entfalten.

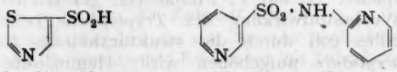
Tabelle 3.



Nikotinsäureamid (β-Pyridin-carbonsäureamid) — Pyridin-3-Sulfonamid (β-Pyridinsulfonamid)

Thiazol-5-Carbonsäureamid.

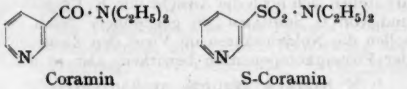
Künstliche Wuchsstoffe [Bakterien-Pseudovitamine] (Staphylokokken)



Thiazol-5-sulfosäure — 2-[Pyridin-3-sulfosäureamido]-pyridin

Strukturchemisch leitet sich der Thiazolring vom Pyridin durch Ersatz der zweiwertigen —CH=CH— Gruppierung gegen zweiwertigen Schwefel ab. Derartige „Isostere" weisen in manchen Fällen nicht nur kristallographisch (Mischkristallbildung) und in ihren chemischen Eigenschaften Ähnlichkeiten auf, sondern auch bezüglich des biochemischen Verhaltens. Auch *Antigene*, deren determinante Gruppen infolge chemischer Verwandtschaft die gleiche „Feldwirkung" ausüben, stimmen manchmal serologisch, bezüglich ihrer Antikörper, überein (22) (Kreuzreaktion).

Es wäre von Interesse, Wuchs-Hemmstoff-verwandte Substanzen auch *pharmakologisch* genau zu untersuchen, um festzustellen, welche Antagonismen hier in Erscheinung treten. Vom *S-Coramin* (Pyridin-3-sulfosäure-diäthylamid) ist bekannt, daß es nur narkotische Eigenschaften besitzt, während ihm die zentralerregende Komponente des Symptomenkomplexes des *Coramins* (Pyridin-3-carbonsäure-diäthylamid) gänzlich fehlt (26).



Coramin — S-Coramin

Auch das in der Natur weitverbreitete wasserlösliche Vitamin *Panthothensäure* ist für viele Mikroben ein Wuchsstoff. Zuerst an Milchsäurebazillen [Streptobacterium plantarum (23) und Lactobacillus arabinosis (24)], nachher auch an einigen pathogenen Bakterien, konnte gezeigt werden, daß die Wachstumswirkung der Pantothensäure durch die entsprechende Sulfosäure, die *Sulfopantothensäure* und deren Amid gehemmt werden kann; ähnlich, wenn auch schwächer, wirkt das um eine CH_2-Gruppe reichere Homologe, die *Homosulfopantothensäure* (25) (Tabelle 4). Auch hier übernimmt offenbar der Hemmstoff (Bakterien-Antivitamin) in der Zelle den Platz, aber nicht die Funktion des Vitamins. Eine praktische Anwendung als Chemotherapeuticum hat die Sulfopantothensäure meines Wissens bisher nicht gefunden.

Die Wuchsstoffwirkung der Pantothensäure ist streng spezifisch, eine große Anzahl sehr ähnlich gebauter Verbindungen ist unfähig, das Wachstum von Mikroorganismen anzuregen, nur die *Hydroxylpantothensäure* vermag als Wachstumsfaktor aufzutreten, aber bloß mit etwa einem Fünftel der Wirkungsstärke der Pantothensäure (27).

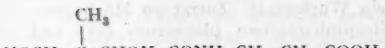
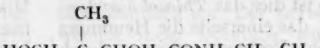
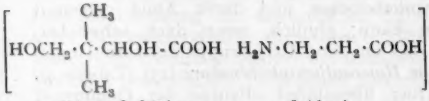
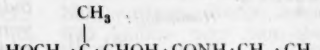
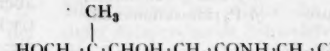
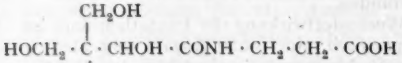
Einige Arten von Mikroorganismen können einen der beiden Bausteine der Pantothensäure (Tabelle 4) selbst synthetisieren, sind also nur auf die Zufuhr des anderen angewiesen. So wachsen Diphtheriebazillen und gewisse Hefen mit β-Alanin allein, manche Stämme von Streptococcus haemolyticus bei Zusatz der α, γ-Dioxy-β,β-dimethylbuttersäure (bzw. deren Lacton), Coli- und Typhusbazillen sowie Staphylokokken bauen sich beide Wuchsstoffkomponenten aus einfacheren Verbindungen selbst auf („Bakterienhormone").

G. IVÁNOVICS (28) hat die interessante Feststellung gemacht, daß *Salicylat-Ion* die *Biosynthese der Pantothensäure hemmt*; es ruft gleichsam eine endogene „Avitaminose" der Bakterien hervor. Colibazillen und Staphylokokken werden daher (auf bestimmten Nährböden durch Salicylsäure in ihrer Entwicklung in spezifischer Weise behindert[1]). Außer Pantothensäure hebt von den beiden Bausteinen α,γ-Oxy-β,β-dimethylbuttersäurelacton und β-Alanin nur ersteres die Wirkung des Natriumsalicylats auf; das zeigt, daß Salicylat diejenige Enzymreaktion unterbricht, welche zur Bildung der α,γ-Dioxy-β,β-dimethylbuttersäure führt.

Die Wuchsstoffe (Vitamine) p-Aminobenzoesäure, Nikotinsäure (Nikotinsäureamid) und Pantothensäure erfüllen ihre biologische Aufgabe wohl in der Weise,

[1]) Möglicherweise beruht auch die von A. K. SAZ und F. BERNHEIM [J. of Pharmacol. 73, 78 (1941)] beschriebene Entwicklungshemmung von Tuberkelbazillen durch Salizylsäure und 2, 3, 5-Trijodbenzoesäure auf dem gleichen Prinzip, denn die Pantothensäure ist vielleicht ein „Hormon" der Tuberkuloseerreger [TH. WAGNER-JAUREGG, Z. Hyg. 124, 314 (1942).]

Tabelle 4.

Wuchsstoff:	*Hemmstoff:*	*Antibakt. Index:* (Mole Hemmstoff: 1 Mole Wuchsst.) f. hämolyt. Streptokokken
 Pantothensäure	 Sulfopantothensäure	500
 α, γ-Dioxy-β, β-Dimethylbuttersäure — β-Alanin	 Sulfopantothensäureamid	2000
	 Homosulfopantothensäure	20000
Künstlicher (Pdseudo-) Wuchsstoff:  Hydroxylpantothensäure		

daß sie als *Co-Fermente* an lebenswichtigen *Enzymvorgängen* teilnehmen. Durch Vereinigung mit Eiweißträgern (Apo-Fermenten) entstehen aus ihnen die hochmolekularen Enzyme (Holo-Fermente), welche die eigentlichen Reaktionsformen darstellen. *Gibt es auch hochmolekulare Wuchsstoff-Antagonisten?* Die Vitaminchemie liefert ein Beispiel dafür: der Wuchsstoff *Biotin* wird in seiner Funktion als *H-Vitamin* durch ein als *Avidin* (*Avidalbumin*) bezeichnetes Protein aus Eiereiweiß im molekularen Verhältnis 1:1 gebunden und inaktiviert (29). Man könnte daran denken, nach diesem Prinzip auch höhermolekulare Heilmittel aufzusuchen und darzustellen. Wir besitzen aber bereits therapeutisch wirksame und gut anwendbare hochmolekulare Gegenspieler von Infektionserregern und deren Inhaltsstoffen in Gestalt der Antikörper und können in der *antagonistischen Reaktion von Antigenen und Antikörpern* den unmittelbarsten *Berührungspunkt der Chemo- und der Serumtherapie* erblicken. Der Entgiftungsmechanismus beruht bei der Antigen-Antikörperreaktion allerdings auf dem Vorgange der gegenseitigen *Bindung*, beim Wuchshemmstoffantagonismus vor allem auf *Verdrängung*.

Bei der Ernährung der Säugetiere stehen mengenmäßig zwischen den akzessorischen (Vitaminen) und den eigentlichen Nährstoffen (Fetten, Eiweißstoffen und Kohlehydraten) die sog. *lebenswichtigen Aminosäuren* und lebenswichtigen, *höher ungesättigten Fettsäuren* (letztere früher als Vitamin F bezeichnet). Auch für das Gedeihen von Mikroorganismen ist eine ganze Anzahl von *Aminosäuren* unentbehrlich. So muß eine Nährlösung des Milchsäurebildners Streptobacterium plantarum 11 verschiedene Aminosäuren in Konzentrationen von 5×10^{-4} bis 5×10^{-5} g/ccm, neben 7 Wuchsstoffen von Vitamincharakter (1×10^{-5} bis 2×10^{-9} g/ccm) (30) enthalten. Desgleichen benötigen die meisten pathogenen Keime neben minimalen Mengen von Wuchsstoffen in einer 100—10000fach höheren Konzentration Aminosäuren für ausreichendes Gedeihen. Vor allem *Glutaminsäure* und *Glutamin* spielen als Bakterienwuchsstoffe eine Rolle.

Auch die Aminosäuren haben ihre Gegenspieler. So hat P. FILDES (31) gezeigt, daß die Wuchsstoffwirkung des *Tryptophans* beim Bacillus coli durch die strukturähnliche *Indol-3-acrylsäure* aufgehoben wird; Hemmstoffe sind ferner die isostere *β-[Naphthyl-(1)]-acrylsäure* sowie die einfacher gebaute *Styrylessigsäure* (32). Weiter sollen *Uracil* und *Barbitursäure* bezüglich Wachstumsbeeinflussung von Bakterien in einem antagonistischen Verhältnis stehen (33). Die Wuchsstoffwirkung des *β-Alanins* auf Hefe wird durch *β-Aminobuttersäure* aufgehoben[1]). (Tabelle 5.)

Das Uracil ist ein Bestandteil der Nukleinsäuren, die an Eiweiß gebunden, als Nukleoproteide in allen Zellkernen vorkommen. Man hat angenommen, daß die chemotherapeutische Wirkung des *Acridins* und seiner Derivate (Trypaflavin usw.) auf einer *Salzbildung mit Nukleinsäuren* der Bakterienzelle beruht (auch im Reagensglas lassen sich salzartige Verbindungen zwischen Nukleotiden und Acridin herstellen (34). Diese Annahme stützt den Befund, daß sich die durch Acridine gehemmte Entwicklung von Bact. coli und Streptococcus haemolyticus mittels Nucleotiden rückgängig machen läßt (35). Die Acridinhemmung kann demnach durch Zufuhr eines neuen, normalerweise nicht benötigten Nährstoffes wieder aufgehoben werden. Dieses Beispiel erläutert auch die Tatsache, daß Bakterienhemmstoffe nicht auf allen Nährlösungen in gleicher Weise bakteriostatisch wirken. Nach CASPERSSON (36) ist die Anwesenheit von Nukleinsäuren für die Vermehrungsfähigkeit eines Eiweißkörpers geradezu unerläßlich; daher ist der Gehalt an Nukleinsäuren auch ein allgemeines Kennzeichen aller bisher untersuchten *Virusproteine*. Bezüglich der Bindungsart stehen sich noch die Ansicht von F. FRANKUCH (37) und von G. SCHRAMM (38) gegenüber. Nach ersterer sollen die Nukleinsäuren im Virus den Zusammenhalt der Proteinkomponenten bewirken, also in die Poly-

[1]) N. NIELSEN, Naturw. 31, 146 (1943).

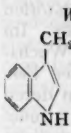
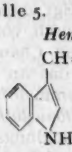
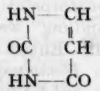
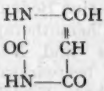
peptidkette eingebaut sein; enzymatische Abbauversuche sprechen jedoch dafür, daß die Nukleinsäuren außen an der Polypeptidkette liegen. Wie dem auch sein mag, jedenfalls sollten die Nukleinsäuren der Virusarten als Angriffspunkte für eine Chemotherapie in Betracht gezogen werden und man könnte im Hinblick darauf besonders auf Präparate der Acridinreihe einige Hoffnungen setzen.

Das Wuchs-Hemmstoff-Prinzip wird sich zum Aufsuchen neuer Heilmittel leider nicht ohne weiteres in allen Fällen anwenden lassen, z. B. dort nicht, wo kein ausgesprochenes Wuchsstoffbedürfnis besteht. Das ist bei den *Tuberkelbazillen* der Fall, die auf einfachsten Glycerin-Asparagin-Nährböden unter Zusatz von Phosphat, Sulfat, Citrat in Form der Natrium-, Kalium-, Ammonium-, Magnesium- und Eisensalze gut wachsen (39). Es ist durchaus denkbar, daß sich die Erreger der Tuberkulose aus den zugeführten Nährsubstanzen selbst ihre Wuchsstoffe aufbauen, die in diesem Falle als „*Bakterienhormone*" zu bezeichnen wären[1]).

Um hier eine chemotherapeutische Wirkung durch die entsprechenden Hemmstoffe hervorzurufen, sind wahrscheinlich noch viel höhere Konzentrationen erforderlich als bei den wuchsstoffabhängigen Mikroorganismen. Ob derartige Dosen für die Verabreichung beim Menschen in Frage kämen, wird erst die Zukunft lehren.

Vielleicht beruhen die von DOMAGK beobachteten geringen therapeutischen Erfolge bei mit Tuberkulose-

Tabelle 5.

Wuchsstoff:	*Hemmstoff:*
	
Tryptophan	β-[Indolyl-(3)]-acrylsäure
β-[Naphthyl-(1)-]-acrylsäure	α-Styryl-essigsäure
	
Uracil	Barbitursäure
$CH_3NH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$	$CH_3 \cdot CHNH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$
β-Alanin.	β-Aminobuttersäure.

hemmstoffantagonismus. Auch in vitro wird das Wachstum von Tuberkelbazillen auf geeigneten Nährböden durch Sulfathiazol in Verdünnungen von 1:5—10000 gehemmt (40).

Die experimentelle *Tuberkulose der Meerschweinchen* und die ebenfalls durch säurefeste Bacillen

Tabelle 6. Antibakterielle Substanzen aus Mikroorganismen.

	Wirksam gegen:	Chemische Natur:	Toxizität:
Penicillium notatum: *Penicillin*[2])	Staphylokokken (1:25000000) Streptokokken, Gonokokken, Meningokokken a. u.	Ba-Salz = $C_{24}H_{32}O_{10}N_2Ba$ (Mol.-Gew. der Säure = 510) Sr-Salz = $C_{24}H_{34}O_{11}NSr$	Ungiftig für Tiere
Bacillus brevis: *Gramicidin*	Gram-positive Bazillen (1—50 γ hemmt 1 Billion Bakterien)	*Polypeptid*; Mol.-Gewicht 1000—1500 [l-Tryptophan, d(!)-Leucin, l-Alanin, Hydroxyaminoverbindung]	Intravenös: recht giftig (Hämolyse), Subcutan und intramuskulär: gut verträglich
Thyrocidin-hydrochlorid	Gram-positive- und Gram-negative Bazillen	*Polypeptid* × HCl, Mol.-Gewicht = 2500—2700 (Tryptophan, Tyrosin, Phenylalanin, Alanin, Asparagin, N-haltige Basen)	
Actinomyces antibioticus: *Actinomycin A*	Gram-positive Bakterien (1:100000000)	Roter *Farbstoff*, reversibel reduzierbar. Polycyl. Stickstoffverbindung. Mol.-Gewicht ~ 800	Hochtoxisch

bacillen vom Typus humanus infizierten Meerschweinchen mit Uliron C und Sulfathiazol auf einem Wuchs-

hervorgerufene *Rattenlepra* lassen sich therapeutisch bis zu einem gewissen Grade durch Chaulmoograpräparate beeinflussen (41). Das sind Abkömmlinge der *Chaulmoograsäure* $(CH_2)_{12}COOH$, einer aus den Samen tropischer Pflanzen gewonnenen Fettsäure, die sich in ihrem chemischen Bau in charakteristischer Weise von den übrigen natürlichen Fettsäuren unterscheidet, aber chemische Beziehungen zu den in säurefesten Bazillen aufgefundenen Fettsäuren hat. Es erscheint die

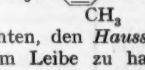
[1]) Das dem Mycobact. tuberculosis verwandte Mycobact. paratuberculosis (Johnes Bacillus)* benötigt Substanzen von der Art des *Vitamins K* als Wachstumsfaktoren [WOLLEY u. MCCARTER, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **45**, 357 (1940)]. Auch das charakteristische Pigment der Tuberkelbacillen, das *Phtiocol* (2-Methyl-3-oxy-naphthochinon) übt Vitamin K-Wirkung aus.

[2]) Darstellung: S. W. CHALLINOR, Nature (Lond.) **150**, 688 (1942); Chem. Zbl. **1943 I**, 1680.

Annahme berechtigt, daß die Chaulmoogratherapie auf einem Austausch von zelleigenen Fettstoffen der Bazillen gegen Chaulmoografett beruht. Im Prinzip erinnert das an den Ersatz von Wuchsstoffen durch Hemmstoffe; aber bei dieser *Verdrängung von Aufbaustoffen der Bazillen*, in deren Gefolge die Entwicklungshemmung auftritt, müssen wohl sehr viel größere Substanzmengen in Bewegung gesetzt werden als im Falle der Bakterienwuchsstoffe. Es ist daher noch nicht abzusehen, ob es gelingen wird, die zur Therapie nötigen hohen Dosen von Arzneimitteln in eine für den menschlichen Organismus ausreichend verträglichen Form zur Anwendung zu bringen.

Die angeführten Beispiele zeigen deutlich die allgemeine Bedeutung des *Antagonistenprinzips* für die Chemotherapie. Die Auffindung weiterer *Wuchs-* und *Nährstoffe* sowie die Entwicklung neuer bestwirksamer Typen von *Hemmungsfaktoren* bzw. *Verdrängungssubstanzen* auf Grund der neugewonnenen biochemischen Einblicke werden ihr nächstes Ziel sein. Dabei kann im ersten Stadium der Suche nach Arzneimitteln in vielen Fällen der bequemere *Reagensglastest an Stelle des* mühsamen und zeitraubenden *Tierversuches treten.* Freilich ist der Weg vom größten in vitro-Erfolg bis zur bescheidensten Wirkung am Tier oftmals ein recht mühevoller, und es bleibt hier dem Spürsinn und der Erfindungskraft des Chemotherapeuten auch künftighin ein weites Betätigungsfeld.

Reiche Anregung für zukünftige Arbeit kann die Arzneimittelsynthese von *Vorbildern* erwarten, *welche uns die Natur selbst liefert.* Da produziert, um ein älteres Beispiel anzuführen, der *Holzpilz* (*Sparassis ramosa*) ein Phenoldesinfiziens, das



Sparassol H_3CO(OH, CH_3)$COOCH_3$, um sich seinen Konkurrenten, den *Hausschwamm* (*Merulis lacrimans*) vom Leibe zu halten, der den gleichen Nährboden aufsucht, aber gegen Sparassol empfindlich ist.

Von besonderem Interesse sind die neueren Untersuchungen angelsächsischer Autoren, welche zur Isolierung bactericider und bakteriostatischer Substanzen aus Mikroorganismen geführt haben, die gegen pathogene Keime wirksam sind (42)[1]) (s. Tabelle 6). So hat A. FLEMING in Oxford 1929 in Penicillium notatum, einem dem gewöhnlichen Brotschimmel verwandten Pilz, das sog. *Penicillin* entdeckt. Dieses ist in ziemlich spezifischer Weise stark bakteriostatisch gegenüber eitererregenden Kokken, z. B. Gonokokken, Meningokokken u. a. Sein Wirkungsbereich deckt sich aber nicht vollständig mit demjenigen der Sulfonamide; es konnte auch keine Enthemmung durch p-Aminobenzoesäure beobachtet werden. Die chemischen Eigenschaften des Penicillins entsprechen denen einer starken organischen Säure mit 2 sauren und 2 Hydroxylgruppen; Methoxyl konnte nicht nachgewiesen werden. Das rechtsdrehende, farblose Bariumsalz[1]) hat nach ABRAHAM und CHAIN die Summenformel $C_{24}H_{32}O_{10}N_2Ba$; HEILBRONN und Mitarbeiter (43) geben für ein Strontiumsalz die Formel $C_{24}H_{34}O_{11}NSr$ mit nur einem Stickstoffatom an. Aus dem Absorptionsspektrum wurde geschlossen, daß keine aromatischen Reste vorhanden sind. Das gereinigte Bariumsalz hemmt Staphylokokken in der erstaunlich hohen Verdünnung von 1 : 25000000. Penicillin ist für Leukocyten und Tiere nicht giftig (44). Es sollen beim Menschen schon Heilerfolge mit Penicillin erzielt worden sein[2]).

Vielleicht ist das Penicillin chemisch mit einem weiteren Stoffwechselprodukt von Penicilliumarten, der *Penicillsäure*

$H_2C = C(CH_3) \cdot CO \cdot C(OCH_3) = CHCOOH$

verwandt, die ebenfalls antibakterielle Eigenschaften besitzt (45).

Eine vom Penicillin verschiedene bactericide Substanz soll auch vom *Aspergillus clavatus* gebildet werden, welche das Wachstum von Mikroben hemmt, die gegen Sulfonamide resistent sind (46).

Von ähnlich hoher bactericider Wirkung wie Penicillin sind auch das *Gramicidin* und das *Thyrocidin*-Hydrochlorid, zwei kristallisierte, farblose, optisch aktive, in organischen Solventien lösliche Substanzen, die von HOTCHKISS und DUBOS (47) aus dem Bodenbakterium Bacillus brevis und anderen sporenbildenden Aerobiern isoliert wurden. Beide sind antagonistisch gegen verschiedene Grampositive Mikroorganismen. Thyrocidin wirkt in Abwesenheit von Inhibitoren, wie sie im Peptonmedium enthalten sind, auch gegen Gram-negative Bazillen und bereitet sie für die Bakteriolyse vor. Die gereinigten Präparate sind eiweißfrei. Eine Dosis von einem millionstel Gramm vermag noch etwa eine Billion Bakterien in ihrer Vermehrungsfähigkeit völlig zu hemmen.

Wahrscheinlich sind es wieder Stoffwechselprozesse der Bakterien, welche diese Gifte unterbrechen; Thyrocidin blockiert sämtliche untersuchten Oxydasesysteme. Beide Verbindungen schützen Mäuse gegen die intraperitoneale Infektion mit Pneumokokken. Bei intravenöser Verabreichung ist die Giftigkeit recht beträchtlich, wahrscheinlich infolge der hämolytischen Eigenschaften. Die toxische Dosis beträgt für den Hund intravenös 0,4 bzw. 2 mg/kg (48); diese Giftigkeit entspricht größenordnungsmäßig derjenigen der Endotoxine Gram-negativer Bazillen (49). Aber bei subkutaner oder intramuskulärer Injektion sind die Präparate gut verträglich. Gramicidin ist ein Polypeptid vom Molekulargewicht 1000—1500, das keine freie Amino- oder Carboxylgruppe besitzt. Im Hydrolysat wurden l-Tryptophan, d(!)-Leucin, Alanin und eine Aminohydroxyverbindung nachgewiesen. Tyrocidin-Hydrochlorid ist das Salz eines Polypeptids mit freien Aminogruppen vom

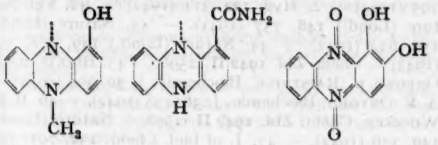
[1]) Als Sammelname wurde die Bezeichnung *Mycoine* vorgeschlagen; J. VONKENNEL, J. KIMMIG u. A. LEMBKE, Klin. Wschr. 1943, 321.

[1]) Nature (Lond.) 151, 107 (1943).

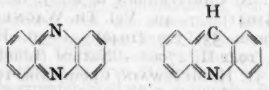
[2]) Chem. Zbl. 1943 I, 1295.

Molekulargewicht 2500—2700. Mit Wasser gibt es eine seifige Lösung, die lösliche Proteine fällt. Die Spaltung lieferte Tryptophan, Tyrosin, Phenylalanin, Alanin, Asparagin und stickstoffhaltige Basen.

Seit längerem sind die bactericiden Eigenschaften des *Pyocyanins*, des Farbstoffes aus Bacillus pyocyaneus bekannt. Außerdem soll dieser Keim noch ein Pigment erzeugen, das gegen Bodenprotozoen stärker toxisch ist als Pyocyanin (50). Gegen hämolytische Streptokokken wirkt das *Pigment aus Chromobacterium jodinum* antibakteriell, in geringerem Maße auch das *Chlororaphin* aus Bacillus Chlororaphis (51). Da es sich in allen 3 Fällen um Abkömmlinge des *Phenazins* handelt, das chemisch mit dem *Acridin* verwandt ist, erscheint das Auftreten bactericider Eigenschaften in dieser Gruppe verständlich.



Pyocyanin[1]) Chlororaphin[1]) Pigment aus Chromobacterium jodinum



Phenazin Acridin

Von weiteren bactericiden Substanzen aus Bakterien wäre zu erwähnen das *Aktinomycin A* aus Actinomyces antibioticus (52), ferner das von GARDNER und CHAIN aus Proactinomyces isolierte *Proactinomycetin*, beide besonders wirksam gegen Gram-positive Keime, aber hochtoxisch für Tiere. Das Aktinomycin A ist ein in organischen Solventien löslicher roter, reversibel reduzierbarer Farbstoff, wahrscheinlich eine polycyclische Stickstoffverbindung, optisch aktiv, vom Molekulargewicht etwa 800. Es wirkt noch in einer Verdünnung von 1 : 100000000 gegen Gram-positive Bakterien.

Sicher wird uns die eingehendere Erforschung des chemischen Kampfes der Mikroorganismen gegeneinander wertvolle Anhaltspunkte für die Herstellung antibakterieller Heilmittel liefern. Noch kaum erkannt und näher beschrieben sind die natürlichen Abwehrstoffe des menschlichen Körpers, soweit es sich nicht um die Antikörper handelt. Da kann beispielsweise die nähere Charakterisierung der keimschädigenden Stoffe im *Mundspeichel* von Interesse werden. Außer den thermolabilen, fermentartigen *Inhibinen* konnten darin auch hitzebeständige filtrierbare Hemmungsstoffe, z. B. das FLEMMINGsche *Lysozym*, nachgewiesen werden; letztere gehören zu den aus Leukocyten und anderen Zellen stammenden *Bakterionoxinen* (53). Zum Teil sind die bakteriostatischen Substanzen des Speichels wohl mit anorganischen *Rhodaniden* identisch. Die entwicklungshemmende Wirkung des Rhodanwasserstoffs gegen säurefeste Bazillen hat bereits zur therapeutischen Anwendung organischer Rhodanide angeregt, unter denen sich Hydnocarpyl, Chaulmoogryl- und Oleylrhodanid bei der Behandlung der *Rattenlepra* als wirksam erwiesen (54).

Als praktischer Erfolg der konsequenten Verfolgung von Spuren, welche uns die Natur weist, soll die Entdeckungsgeschichte der *Desinfektionswirkung des Harnstoffs* angeführt werden. Man hatte, besonders in Amerika, beobachtet, daß von Fliegenmaden befallene Wunden nur selten eiterten und besonders gute Heilungstendenzen zeigten. Der gleiche Effekt ließ sich auch durch Extrakte aus den Maden hervorrufen. Von verschiedenen durchgeprüften Stoffwechselprodukten dieser Lebewesen erwies sich der Harnstoff als am stärksten antibakteriell, und dieser Beobachtung verdankt er seine Verwendung zur Wunddesinfektion. Übrigens finden wir den Harnstoff in chemischer Bindung auch in den Heilmitteln Germanin, Surfen und Acaprin.

Auch aus alteingebürgerten Volks- und Hausmitteln kann die Wissenschaft sicher noch manche Anregung schöpfen. Hier sei nur auf die bakterienhemmende Wirkung des *Knoblauchsaftes* hingewiesen (55), die auf den Gehalt an schwefelhaltigen Verbindungen, vor allem ungesättigten Senfölen und Disulfiden, zurückgeführt werden konnte. Ferner sei an den Gebrauch der *Kamille* erinnert, deren entzündungswidriges Prinzip als *Azulenfarbstoff* erkannt wurde (56). Ranunculaceen enthalten eine fäulniswidrige, bakterizide Substanz, die als *Anemonin* bezeichnet wurde (57).

Mit vielen chemischen Formeln haben diese Ausführungen begonnen, und schließlich sind wir fast bei der Naturheilkunde angelangt. Das mag widerspruchsvoll erscheinen, entspricht aber durchaus dem Wesen der Sache; denn eine hochentwickelte Chemie und verständnisvolle Naturbeobachtung sind zwei wichtige Grundpfeiler der Chemotherapie. Die Verfolgung von Problemen, wie der Wuchs-Hemmstoff-Antagonismus eines darstellt, kann dazu beitragen, das rein Empirische, von Zufällen Abhängige, durch rationellere Verfahren zu ersetzen; Zielsetzungen im Sinne der Erforschung naturgegebener Modelle sollen die Suche nach neuen Heilmitteln mehr und mehr auf einen natürlichen Boden stellen. Stets wird die Chemotherapie keine reine Wissenschaft sein, sondern zum Teil eine Kunst bleiben, bei der nur intuitives Erahnen von Zusammenhängen und Möglichkeiten weiterhilft. Und es wird gut sein, wenn die Chemotherapeuten nicht nur ihre Kenntnisse vermehren, sondern sich auch ihre alten Tugenden Geduld, zähe Ausdauer und den unerschütterlichen Glauben an den Erfolg bewahren.

[1]) In semichinoider Formulierung.

Literatur.

1. Domagk-Hegler, Chemotherapie bakterieller Infektionen, 2. Aufl. Leipzig: S. Hirzel 1942. — 2. Brit. J. exper. Path. **21**, 67 (1940). — 3. Literatur bei K. Soehring, Z. exper. Med. **111**, 585 (1942). — 4. A. Ercole, Giorn. Batter. **26**, Nr 2 (1940) — Boll. Soc. internaz. Microbiol., Sez. ital. Milano **12**, 5 (1940) — Rend. Ist. Lomb. Sc. Lett. Adunanza **20**, 6 (1940). — 5. Literaturangaben bringt die ausführliche Zusammenfassung „Antivitamine als Arzneimittel" von C. Casparis, Z. Vitaminforsch. **12**, 362 (1942). — 6. F. R. Bradbury u. D. O. Jordan, Biochemic. J. **36**, 287 (1942) — Chem. Zbl. **1943 I**, 1077. — 7. R. Kuhn, E. F. Möller, G. Wendt u. H. Beinert, Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 711 (1942). — 8. E. Auhagen, Hoppe-Seylers Z. **274**, 48 (1942). — 9. J. J. Hirsch, Chem. Zbl. **1942 II**, 1924. — 10. R. Kuhn, Chemie **56**, 50 (1943). — 11. Medizin und Chemie **4**, 130. Berlin: Verlag Chemie 1942. — 12. J. of Pharmacol. **71**, 14 (1941) — Chem. Zbl. **1943 I**, 167. — 13. S. D. Rubbo u. J. M. Gillespie, Lancet **1942**, 36. — 14. H. McIlwain, Brit. J. exper. Path. **21**, 136 (1940). — 15. Dorfmann, Koser u. Saunders, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **38**, 311 (1938); **42**, 391 (1940) — J. amer. chem. Soc. **60**, 2004 (1938). — 16. Dorfmann, Race, Koser u. Saunders, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **45**, 750 (1940) — J. of biol. Chem. **140**, 33 (1941). — 17. Stickel u. Gärtner, Dtsch. med. Wschr. **1942**, 509 — Gutzeit, Münch. med. Wschr. **1942**, 476 — G. u. Th. Jenrich, Med. Welt **50**, 1203 (1942). — 18. H. Erlenmeyer, H. Bloch u. H. Kiefer, Helvet. chim. Acta **25**, 1066 (1942). — 19. Vgl. z. B. Med. Klin. **49**, 1169 (1942). — 20. H. Erlenmeyer, H. Bloch u. H. Kiefer, loc. cit. — 21. H. Erlenmeyer u. W. Würgler, Helvet. chim. Acta **25**, 249 (1942). — 22. Vgl. E. Berger u. H. Erlenmeyer, Helvet. chim. Acta **14**, 1377 (1935) — Klin. Wschr. **1935**, 1377 — Schweiz. med. Wschr. **1941**, 1376. — 23. R. Kuhn, Th. Wieland u. E. F. Möller, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1605 (1941). — 24. E. E. Snell, J. of biol. Chem. **39**, 975; **141**, 121 (1941). — 25. J. W. Barnett u. F. A. Robinson, Biochemic. J. **36**, 364 (1942) — Chem. Zbl. **1943 I**, 1062. — H. McIlwain, Biochemic. J. **36**, 417 (1942) — Chem. Zbl. **1943 I**, 41, 1062. — 26. G. Machek, Mh. Chem. **72**, 77 (1939). — 27. H. K. Mitchell, E. E. Snell u. R. J. Williams, J. amer. chem. Soc. **62**, 1791 (1940). — 28. Hoppe-Seylers Z. **276**, 33 (1942). — 29. Vgl. Chem. Zbl. **1942 I**, 2451; **1942 II**, 2908. — D. Pennington, E. E. Snell u. R. E. Eakin, J. amer. chem. Soc. **64**, 469 (1942). — 30. E. F. Möller u. K. Schwarz, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1612 (1941). — 30a. Pollack u. Lindner, J. of biol. Chem. **143**, 655 (1942). — Feeney u. Strong, J. amer. chem. Soc. **64**, 881 (1942). — 31. Brit. J. exper. Path. **22**, 293 (1941). — 32. H. Bloch u. H. Erlenmeyer, Helvet. chim. Acta **15**, 694 (1942). — 33. Zit. nach Woods, Nature (Lond.) **148**, 758 (1941). — 34. Th. Wagner-Jauregg, Hoppe-Seylers Z. **239**, 188 (1936). — 35. H. McIlwain, Biochemic. J. **35**, 1311 (1941). — 36. Naturwiss. **29**, 33 (1941). — 37. Biochem. Z. **306**, 125 (1940) — Naturwiss. **31**, 94 (1943). — 38. Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 532 (1941) — Naturwiss. **31**, 94 (1943). — 39. Vgl. G. Lockemann, Z. Hyg. **124**, 373 (1942). — 40. Domagk-Hegler, loc. cit. S. 136. — 41. Vgl. Th. Wagner-Jauregg, Chemie **55**, 195 (1942) — Z. Hyg. **124**, 311 (1942). — 42. Vgl. Nature (Lond.) **148**, 757 (1941). — 43. Nature (Lond.) **150**, 634 (1942). — 44. Nature (Lond.) **149**, 328, 356 (1942) — Chem. Zbl. **1942 II**, 2598. — 45. Birkinshaw, Oxford u. Raistrick, Biochemic. J. **30**, 394 (1936) — A. E. Oxford, Biochemic. J. **36**, 438 (1942). — 46. B. P. Wiesner, Chem. Zbl. **1942 II**, 2598 — Nature (Lond.) **149**, 356 (1942). — 47. J. of biol. Chem. **132**, 791, 793 (1940); **136**, 803 (1940); **141**, 155, 171 (1941) — J. of exper. Med. **73**, 629 (1941) — Vgl. Chem. Zbl. **1940 I**, 2123. — 48. McLeod u. a., Chem. Zbl. **1942 II**, 2040 — H. N. Christensen u. a., J. of biol. Chem. **141**, 187 (1941). — 49. Vgl. Th. Wagner-Jauregg, Angew. Chem. **53**, 319 (1940). — 50. B. N. Singh, Chem. Zbl. **1942 II**, 2706 — Nature (Lond.) **149**, 168 (1942). — 51. H. McIlwain, Chem. Zbl. **1942 II**, 2705 — Nature (Lond.) **148**, 628 (1941). — 52. S. A. Waksmann u. M. Tishler, J. of biol. Chem. **142**, 519 (1942). — 53. Literatur bei H. Dold, Z. Hyg. **124**, 579 (1942). — 54. Th. Wagner-Jauregg, Chemie **55**, 195 (1942). — 55. O. E. Böcker, Z. Hyg. **121**, 166. — 56. W. Heubner u. Mitarbeiter, Arch. f. exper. Path. **171**, 329 (1939); **192**, 383 (1939); **193**, 619 (1939). — 57. G. Schmidt, Z. Immun.forsch. **102**, 233 (1942).

Kurze Originalmitteilungen.

Für die kurzen Originalmitteilungen ist ausschließlich der Verfasser verantwortlich.

Das Anfärbeverfahren als Ergänzung der mikroskopischen und röntgenographischen Methode bei sediment- und bodenpetrographischen Untersuchungen.

Die Benutzung des *Röntgeninterferenzbildes* und der *mikroskopischen Beobachtung* bei der Identifizierung des Mineralbestandes feinkörniger Gemenge ist unter dem Einfluß verschiedener Faktoren an bestimmte Grenzen gebunden: Linienkoinzidenzen im Pulverphotogramm, Abhängigkeit der Intensitäten von Form und Erhaltungszustand des Korns, der Linienbreite von der Korngröße, in manchen Fällen Notwendigkeit der Verwendung künstlicher Texturen zur Sichtbarmachung des Röntgenbildes überhaupt; beim Mikroskopbild die oft beobachtete Änderung der Brechungsindizes im Bereich der geringen Partikelgrößen u. a. Man kommt, namentlich bei den Fraktionen geringer Korngrößen, sehr oft in die Lage, daß die Bestimmung immer noch die Auswahl unter *mehreren* Mineralarten bestimmter *Gruppen* offen läßt und nicht bis zur vollkommenen Eindeutigkeit getrieben werden kann. Anderseits ist auch die *Methode des Anfärbens*, allein angewandt — ganz abgesehen davon, daß die Theorie der einschlägigen Vorgänge noch viele Fragen offen läßt — begrenzt in ihrer Verwendbarkeit. Schon häufiger sind „spezifische Farbreaktionen" gesucht und wieder verlassen worden. Auch das Anfärben führt zur Bildung von *Objektgruppen* in großen Zügen (anfärbbar — nichtanfärbbar), wobei dann aber die graduellen Unterschiede in der Färbbarkeit mit dem gleichen oder mit verschiedenen Farbstoffen nur in günstigen Fällen zu weiteren Unterteilungen ausgewertet werden können.

Nach unseren seit längerer Zeit gemachten Erfahrungen erweist sich nun eine *sinngemäße Kombination der drei genannten Verfahren* zu wechselseitiger Kontrolle ihrer Ergebnisse als sehr zweckmäßig, wenn man *die Überschneidungsgebiete der mit den verschiedenen Methoden gewonnenen Objektgruppen* systematisch auswertet. Das mikroskopisch kontrollierte Anfärbeverfahren selbst muß man gegenüber der nach dem bisherigen petrographischen Schrifttum geübten Praxis[1]) in verschiedener Hinsicht abändern. Bekanntlich kann man sowohl Gele als auch Kristalle anfärben. Über die Beurteilung der Aggregatfärbung hinaus legen wir besonderen Wert auf die Anfärbung des Einzelkorns. Wir färben aus wässeriger Lösung und achten besonders auf die *Nachbehandlung* (Entfärben) durch Alkoholspülung mit abwechselndem Erwärmen.

Als *konkretes Beispiel* einer solchen Arbeitsweise nennen wir die Unterscheidung von *Glaukonit* einerseits und *Glimmer* (Muskovit, Biotit) anderseits bei Gegenwart von *Quarz* in Fraktionen geringer Partikelgrößen [Koinzidenzen aller wichtigen Linien im Röntgenphotogramm[2])]. Behandlung mit *Malachitgrün* weist nun Glaukonit in die Gruppe der leicht anfärbbaren, Muskovit und Biotit (unzersetzt) in die Gruppe der nicht anfärbbaren Bestandteile. Damit ist nicht nur die Unterscheidung von Glaukonit und Glimmer gegeben, sondern darüber hinaus lassen sich auch *zuverlässige mengenmäßige Angaben* gewinnen.

Bei unseren Arbeiten über Sedimente und Bodenprofile der Nordmark ist das Interesse naturgemäß sehr stark auf die Tonmineralien und ihre Verwandten gerichtet.

Eine *große Auswahl an Farbstoffen* steht zur Verfügung (Malachitgrün, Fuchsin, Patentblau, Kristallviolett, Methylviolett, Rhodamin, Fluorescein, Eosin, Methylenblau, Safranin T und O, Bismarckbraun, Kongorot, Cyanin usw.). Welcher davon im einzelnen Falle am besten geeignet ist, bestimmen der Zweck der Untersuchung, das Ansprechen der verschiedenen Substanzen auf basische und saure Farbstoffe, die Berücksichtigung der optischen Eigenschaften der Objekte (Eigenfarbe, Pleochroismus) u. a. Für sehr viele Aufgaben hat sich *Malachitgrün* als bevorzugt geeignet erwiesen.

Nachstehende Zusammenstellung enthält einige locker an einander gereihte Beobachtungen und möge der Erläuterung dienen.

Mit Malachitgrün a) *nichtanfärbbar:* Quarz von Lüneburg, Calcit von Cumberland, Muskovit von Wolfshau und von Varuträsk, Biotit (frisch) von Julienfeld i. Mähren, Orthoklas von Ontario u. a.;

b) deutlich anfärbbar: Kaolin verschiedener Vorkommen (schwankend mit Reinheitsgrad), Halloysit (Metahalloysit?) von der Theresiagrube O.-S., Klinochlor, schiefrig, vom St. Gotthard, Kieselsäureanhydrid rein Kahlbaum u. a.;

c) sehr stark anfärbbar: Montmorillonit von Unterrupsroth, von Varuträsk und von Stoneham, Glaukonit von Ithehoe und von Bohrung Hemslingen II (Rothenburg), Seladonit unbekannter Herkunft, sog. „Glimmer" von Sárospatak[3]), Klinochlor dicht vom St. Gotthard u. a.

Um die Leistungsfähigkeit unserer kombinierten Arbeitsweise abschätzen zu können, haben wir sehr verschiedenartige Objekte untersucht, so eine Reihe von Salztonproben, bei denen sich die von R. KÜHN[4]) festgestellte starke Glimmerführung sehr schön verfolgen läßt, oder Bodenprofile, deren Gang in der Mineralführung sehr gut studiert werden kann.

Die Resultate des Anfärbens sind reproduzierbar, wenn dabei die modifizierenden Faktoren (Schwankungen des Objekts in mineralchemischer Hinsicht, Abhängigkeit vom realen Gitterbau) berücksichtigt werden. Deshalb ist *streng empirisches Vorgehen* am Platze. Da beispielsweise die Vorgeschichte des Materials (Erhaltungszustand u. a.) von Einfluß ist, benutzen wir das Färbeverfahren zunächst nur bei *Proben mit vergleichbaren natürlichen Bildungs- und Aufbereitungsverhältnissen.* Nach genauerer Kenntnis der angedeuteten Zusammenhänge dürfte es möglich sein, beim gleichen Mineral verschiedener Vorkommen die Anfärbbarkeit (ebenfalls unter Heranziehung anderer Methoden) in Zusammenhang mit der Provenienz zu bringen.

Anhang.

Zu der in neuerer Zeit von verschiedenen Seiten diskutierten *Benzidin*reaktion an Montmorilloniterden u. a., deren Klärung im einzelnen außerhalb unserer vorstehend umrissenen Anfärbemethode liegt und als Fortführung der von anderer Seite mitgeteilten interessanten Beobachtungen angekündigt ist[5]), möchten wir nur beiläufig kurz folgendes bemerken: Um uns eine eigene Anschauung zu bilden, haben wir die Reaktion in Anlehnung an die VAN DEENsche Blutfarbstoffprobe, wie sie seit langem zur Prüfung auf Peroxydase in der Medizin angewandt wird und auch dem Bakteriologen bekannt ist, *unter Zugabe von* H_2O_2 ausgeführt. Dabei tritt die oxydasenähnliche Wirkung durch *schnelleren Reaktionsablauf* in Erscheinung[6]), wenn auch in einzelnen Fällen die Farbbeständigkeit darunter zu leiden scheint. Auch wenn man beim Versuch ohne H_2O_2 für genügend große Sauerstoffoberfläche sorgt, kann die Geschwindigkeit erhöht werden (Ausführung der Versuche auf Objektträgern als mikrochemische Reaktion nach Art unserer oben beschriebenen Technik). — Wir vermissen im Schrifttum über die Benzidinreaktion die hinreichende Berücksichtigung einer Deutungsmöglichkeit, auf die wir hinweisen möchten. Es dürfte nicht ausreichen, daß man etwas einseitig nur *die große Oberfläche des zu färbenden Partners (Kolloide)* im Auge hat, sondern darüber hinaus möchten wir unter Hinweis auf die Arbeiten von G. BREDIG, K. und Y. SHIBATA u. a.[7]) an *die chemische Struktur des zu färbenden Moleküls (Komplexverbindung, Einbau bestimmter Metallatome in den Komplex, evtl. mit Assoziierung von Kolloiden* — Kieselsäureanhydrid rein Kahlbaum gibt z. B. die Reaktion nicht!) —, sowie an die Verwandtschaft dieser Abläufe mit der Wirksamkeit der *Fermente* erinnern. Danach würde nicht die geladene Oberfläche an sich zur Erklärung ausreichen, sondern die Wirkung wäre an die Anwesenheit bestimmter Gruppen im Komplex gebunden, vgl. z. B. die positive Reaktion des Cu-Bentonits.

Kiel, Mineralogisch-Petrographisches Institut der Universität, den 18. März 1943.

J. LEONHARDT. HILDEGARD GERSTENFELDT.

[1]) Vgl. z. B. ROSENBUSCH-WÜLFING, Mikroskopische Physiographie 1 (1921). — Vorher schon: E. DITTLER (1909), ST. J. THUGUTT (1911) u. a.

[2]) In jungen Anlandungssedimenten haben wir u. a. *Glaukonit* als häufigen Bestandteil neben einer Reihe von anderen Mineralkomponenten gefunden. — Über diese Untersuchungen, die wir in Zusammenarbeit mit der Abteilung Westküste beim Oberpräsidenten in Kiel und dem wissenschaftlichen Leiter der Forschungsabteilung des Marschenbauamtes Husum, Herrn Dr. habil. E. WOHLENBERG, durchführen, wird an anderer Stelle ausführlich berichtet werden.

[3]) Für freundliche Übersendung dieser Probe danken wir Herrn Prof. U. HOFMANN, Wien, bestens.

[4]) R. KÜHN, Über den Mineralgehalt der Salztone. Kiel: Diss. 1938. (Schr. Min.-Petr. Inst. Kiel H. 6).

[5]) J. ENDELL, R. ZORN u. U. HOFMANN, Angew. Chem. 54, 376 (1941). — D. KRÜGER u. F. OBERLIES, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1711 (1941) — Naturwiss. 31, 92 (1943).

[6]) Z. B. auch beim Montmorillonit von Unterrupsroth, der von den früheren Autoren als sehr reaktionsträge erkannt ist.

[7]) Siehe in W. FRANKENBURGER, Katalytische Umsetzungen usw. 1937. — K. und Y. SHIBATA, Katalytische Wirkungen der Metallkomplexverbindungen. Tokyo 1936.

Elektronenkonzentration, Gitterauflockerung und Katalyse.

Die in der vorstehenden Mitteilung angeführten Ergebnisse zusammen mit den von RIENÄCKER früher an kontinuierlichen Mischkristallreihen erhaltenen ließen es angezeigt erscheinen, einmal den Zusammenhang der katalytischen Wirkung mit dem Zustandsdiagramm und den Legierungseigenschaften nicht durch eingehende Untersuchung einzelner Konzentrationsreihen, sondern mehr durch Häufung einer großen Zahl von Systemen zu untersuchen, wozu die in der vorstehenden Mitteilung entwickelte Methode der Bestimmung von Aktivierungswärmen besonders geeignet ist. Vorläufig beschränkten wir uns auf Mischkristallreihen, in denen der eine Partner, das Silber, festgehalten und die festen Lösungen von Zuschlagelementen der 4., 5. und 6. Periode des Periodischen Systems im Silbergitter (α-Mischkristalle) untersucht wurden. Es kamen die folgenden Partnerelemente zur Untersuchung:

	Cu	Zn	Ga			
Pd	(Ag)	Cd		In	Sn	Sb
Pt	Au	Hg	Tl		Pb	Bi

Von jedem System wurden mehrere Legierungen verschiedener Zusammensetzung erschmolzen, die alle, wie wir uns auch röntgenographisch überzeugten, innerhalb der Homogenitätsgrenzen lagen, und Aktivität und Aktivierungswärme der Ameisensäure-Dehydrierung gemessen. Es ergab sich der eindeutige Zusammenhang, daß alle Elemente, die rechts von der Silbergruppe stehen, die Aktivierungswärme des Silbers erhöhen, während Pd, Pt und Au sie er-

niedrigen. Über Cu siehe die vorstehende Mitteilung. Rechts von der eingezeichneten Grenze sind die Erhöhungen besonders groß, so daß dort die Aktivierungswärmen um 30 kcal und darüber liegen gegenüber 17,6 kcal am reinen Silber jeden Ursprungs. Auch die Aktivierungswärme des Goldes wird durch Spuren von Pb von 13,5 auf 24 kcal, durch Spuren von Tl nur auf 16,4 kcal erhöht, wonach eine allgemeinere Gesetzmäßigkeit vorliegen muß. Die Aktivitäten sämtlicher Katalysatoren stehen mit ihren jeweiligen Aktivierungswärmen in einem schon früher von uns öfter betonten[1]) exponentiellen Zusammenhang, dessen Parameter so bemessen ist, daß die Wirksamkeit der rechts vom Silber stehenden Element-Legierungen im Meßbereich von 400—500° in nach rechts wachsendem Maße kleiner ist, als die des Silbers.

Ein allgemeiner Zusammenhang mit der Gitterkonstanten besteht nicht, da die untersuchten Elemente das Silbergitter teils aufweiten, teils kontrahieren. Die Silberlegierungen der drei untersuchten Perioden bilden nun, wie teils HUME-ROTHERY[2]), teils jetzt wir zeigten, drei in sich vergleichbare Legierungsreihen, in denen Sättigungskonzentration, Schmelzpunkterniedrigung und Gitterdimensionen in gesetzmäßiger Abhängigkeit von dem Verhältnis Valenzelektronenzahl: Atomzahl, der Elektronenkonzentration EK, stehen. Während aber Schmelzpunkterniedrigung und Gitteraufweitung linear mit der EK zunehmen, steigt die Aktivierungswärmeerhöhung je Atomprozent, die „atomare Inaktivierung", in jeder Periode in erster Näherung quadratisch mit ihr an. Dieser Unterschied dürfte darauf beruhen, daß hier nicht eine Bruttoeigenschaft des Gitters, sondern eine der aktiven Zentren gemessen wird, die durch wenige hochwertige Atome stärker beeinflußt werden müssen, als durch viele niederwertige.

Eine Erhöhung der Aktivierungswärme muß eine Erniedrigung des energetischen Eingriffs ins Substrat, d. h. der Adsorptionswärme des aktivierten Zustands der Ameisensäuremolekel, bedeuten, und diese wieder eine Erniedrigung der Überschußenergie[1]) der aktiven Zentren, die ihrerseits wieder mit der Gitterenergie symbat ist. Unsere Ergebnisse werden daher verständlich, wenn man annimmt, daß wenigstens in der Umgebung von Fremdatomen, die die EK erhöhen, das Silbergitter aufgelockert ist. Ein experimentelles Anzeichen für diese Auflockerung ist die von uns beobachtete Tatsache, daß die Bruchdehnung beim Walzen bei all den Legierungen niedrig liegt, die hohe Aktivierungswärmen aufweisen. Noch überzeugender ist der Vergleich mit Befunden von W. SEITH[3]), wonach die aus der Diffusionsgeschwindigkeit erhältliche Ablösungsarbeit unserer Zuschlagatome im Silber tatsächlich mit steigender EK abnimmt.

Über beobachtete Diskontinuitäten beim Überschreiten der Homogenitätsgrenze soll später bei Vorliegen weiterer Beobachtungen berichtet werden. Eine ausführliche Mitteilung des Obigen soll demnächst an anderer Stelle erfolgen.

Piräus (Griechenland), Abteilung für Anorganische, Physikalische und Katalytische Chemie des Instituts für Chemie und Landwirtschaft „Nikolaos Kanellopoulos", im April 1943.

GEORG-MARIA SCHWAB. GÜNTER HOLZ.

[1]) G.-M. SCHWAB, H. S. TAYLOR, R. SPENCE, Catalysis (N. Y.) 1937.
[2]) W. HUME ROTHERY, Phil. Trans. A 233, 1 (1934) — Philosophic. Mag. (7) 22, 1013 (1936) — Proc. roy. Soc. A 157, 167 (1936).
[3]) W. SEITH, Diffusion in Metallen. Berlin 1939.

Über formbildende Wirkstoffe bei Azotobakter chroococcum und der Einfluß dieser formativen Wirkstoffe auf die Bildung von Gigasformen bei Bacterium radicicola.

NAUNDORF und NILSSON[1]) konnten 1942 nachweisen, daß bei gleichzeitiger Beimpfung eines synthetischen Nährbodens (Agarkultur) mit Bacterium radicicola (Trif. Pratense und ein Stamm von Soja) und Azotobakter chroococcum bakteroide Formen von Bacterium radicicola entstanden.

Wir untersuchten einen weiteren Stamm von Bacterium radicicola Soja und konnten feststellen, daß bei gleichzeitiger Beimpfung mit Azotobakter Gigasformen von Bact. radicicola entstanden. Bei der Beimpfung der Kulturen wurde so vorgegangen, daß beide Kolonien getrennt angelegt wurden und nach etwa 5 Tagen Wachstum sich berührten. Bei der Untersuchung von Bacterium radicicola zeigten sich nun interessante Effekte. An der Berührungszone der radicicola- und Azotobakterkolonie traten Gigasformen auf, die etwa 6mal so lang waren wie die Normalform. Je weiter das Untersuchungsmaterial von der Berührungsstelle entfernt war, um so kleiner wurden die Formen. So stellten wir bei einer Entfernung von 2 mm von der Berührungszone fest, daß die radicicola-Zellen nur noch 3mal so lang waren, bei einer Entfernung von 3—4 mm doppelt so lang und nach 5—6 mm zeigten sich wieder Normalformen.

Diese Gigasformen behielten ihre Virulenz zur Knöllchenbildung. NILSSON, BJÄLVE und BURSTRÖM[2]) konnten 1939 feststellen, daß nach Zugabe von Vitamin B 1 zu Bacterium radicicola (Trif. Pratense) in einem synthetischen Medium ohne sonstige Wachstumsfaktoren Formen entstanden, die etwa doppelt so lang waren wie die Formen von radicicola, die kein Vitamin B_1 erhalten hatten. Wurden gleichzeitig kleinere Mengen Amylalkoholextrakt aus Hefe zugegeben, verstärkte sich diese formative Wirkung von Vitamin B_1 noch erheblich. Dies konnte einerseits durch mikrophotographische Aufnahmen gezeigt werden und andererseits durch die Bestimmung des Quotienten Extinktionskoeffizient /Bakterienzahl. Zugabe von Vitamin B_1 bewirkte unter Umständen eine Erhöhung dieses Quotienten auf etwa das 4fache.

Wir untersuchten auch Vitamin B_1 in mehreren Konzentrationen bei diesem Sojastamm von radicicola und stellten auch hier größere Formen fest, erreichten aber nie diese Gigasformen, die bei Anwesenheit von Azotobakter entstanden. Auch Hefe- und Strohextrakte, Heteroauxin und einige Aminosäuren in verschiedenen Konzentrationen, auch Gemische dieser Stoffe und in Verbindung mit Vitamin B_1 in den verschiedensten Dosierungen, ergaben nicht diese beachtlichen Längen. Untersuchungen über die chemische Natur dieses Stoffes bzw. die stoffliche Zusammensetzung dieses formbildenden Prinzips sind im Gange.

Greifswald, Landwirtschaftliches Forschungsinstitut der Universität, und Uppsala (Schweden), Mikrobiologisches Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule, den 16. April 1943. GERHARD NAUNDORF. RAGNAR NILSSON.

[1]) G. NAUNDORF u. R. NILSSON, Naturwiss. 30 (1942).
[2]) R. NILSSON, G. BJÄLVE u. BURSTRÖM, Landbrukshögskolans Annaler 51 (1939).

Reibungsdispersion der Dielektrizitätskonstanten organischer Flüssigkeiten bei verhältnismäßig langen elektrischen Wellen.

In Fortführung früherer Untersuchungen über Reibungsdispersion der Dielektrizitätskonstanten organischer Flüssigkeiten in dem Gebiete kurzer elektrischer Wellen[1]) wurde zunächst die Meßfrequenz nach längeren Wellen verschoben. Für diese Untersuchungen wurde eine experimentell verbesserte Resonanzmethode angewandt und die reellen Dielektrizitätskonstanten von Nitrobenzol bei den Wellenlängen $\lambda_1 = 15$ m, $\lambda_2 = 60$ m, $\lambda_3 = 109$ m gemessen, und zwar in Abhängigkeit von der Temperatur in dem Bereich + 8 bis + 50° und von der Konzentration in einem nichtpolaren hochviskosen Lösungsmittel in dem Bereich 0 bis 16 Vol.-%. Einer Dispersionsmessung wurde prinzipiell der Vorzug gegeben, weil sie erstens ausreichende Empfindlichkeit besitzt, um den Effekt auch an verdünnten Lösungen zu beobachten, bei denen die Voraussetzung des CLAUSIUS-MOSOTTISchen Ansatzes besser erfüllt wird, und zweitens, weil bei ihr der Dispersionsverlauf direkt durchmessen wird und damit die bisher bei der Absorptionsmethode aus experimentellen Gründen üblichen Extrapolationen von niederer auf höhere Frequenz in Fortfall kommen, die bei einem komplizierteren Dispersionsverlauf zu Fehlschlüssen führen müssen.

Aus den graphischen Darstellungen der Meßresultate ist folgendes zu entnehmen.

1. Bei den verhältnismäßig langen Wellen, etwa um 30 m, wurden bei den angeführten Lösungen, die im erwähnten Temperatur- und Konzentrationsbereich eine makro-

skopische Viskosität von 1—50 Poisen aufweisen, anomale Reibungsdispersionen beobachtet, und zwar experimentell feststellbar sowohl bei Frequenzvariation als auch bei analoger Temperaturvariation. In Fig. 1 ist zusätzlich bei den einzelnen Meßpunkten die Gesamt-DK-Änderung

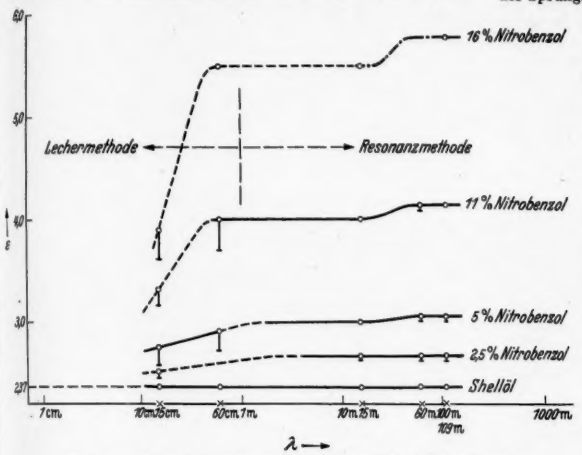


Fig. 1. Dispersionsverlauf von Nitrobenzol-Shellöl-Lösungen.

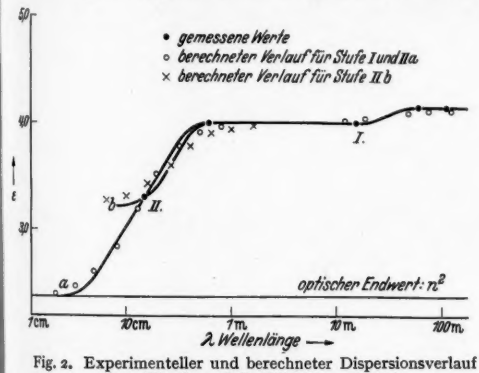


Fig. 2. Experimenteller und berechneter Dispersionsverlauf einer Nitrobenzol-Shellöl-Lösung (11 %).

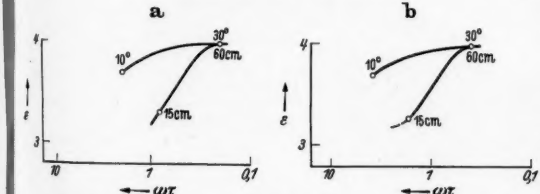


Fig. 3. Vergleich von Frequenz- und Temperaturvariation bei Dispersionsmessungen, *a)* entsprechend Fig. 2, Stufe II, Fall *a*; *b)* entsprechend Fig. 2, Stufe II, Fall *b*.

bei Variation der Temperatur als Vertikale entsprechender Länge eingetragen. — Das verhältnismäßig einfache polare Molekül Nitrobenzol zeigt somit insgesamt einen Dispersionsverlauf, der entgegen der allgemeinen DEBYEschen Theorie durch mindestens 2 diskrete Stufen — in verdünnten Lösungen, bei den Wellenlängen $\lambda_s^I = 30$ m und $\lambda_s^{II} = 25$ cm — gekennzeichnet ist. Das ist ein Ergebnis, welches ältere Messungen von R. LUTHI und J. WEIGLE[2]), qualitativ — allerdings nicht quantitativ, d. h. in der Lage der Sprungstellen — bestätigt.

2. Ein Vergleich der experimentell ermittelten Dispersionskurve, z. B. der 11proz. Nitrobenzollösung, mit einer nach der DEBYEschen Theorie berechneten (vgl. Fig. 2) ergibt hinsichtlich der Neigung und der Breite der Dispersionsstufen eine überraschend gute Übereinstimmung. In der Fig. 2 sind außerdem bei höherer Frequenz die zwei noch durch weitere Messungen zu entscheidenden Möglichkeiten eingetragen, nämlich Abfall der DK von der Stufe II mit steigender Frequenz auf den optischen Endwert (Kurve a) oder Abfall über eine weitere Sprungstufe bei noch kürzeren Wellen (Kurve b).

3. Für die zweite Sprungstufe und Fall a und b sind in der Fig. 3 sowohl die frequenz- als auch die temperaturabhängig gemessenen DK-Werte über einer $\omega\tau$-Achse aufgetragen, und es zeigt sich, daß entgegen dem DEBYEschen Ansatz bei einer Temperaturvariation die DK in wesentlich schwächerem Maße absinkt als bei einer analogen Frequenzänderung. Übereinstimmung läßt sich formal durch Hinzunahme einer Ergänzungsfunktion erreichen. —

Um den Effekt der anomalen Reibungsdispersion quantitativ auswerten zu können, d. h. um Größen- wie Moleküldurchmesser, molekulare Reibungskoeffizienten und charakteristische Größen der Flüssigkeitsstruktur ermitteln zu können, ist es erforderlich, daß zunächst die experimentelle Klärung des gesamten Dispersionsverlaufes besonders einfacher organischer Moleküle erfolgt. — Eine ausführliche Wiedergabe unserer Messungen, die bereits 1939 abgeschlossen wurden, erfolgt an anderer Stelle.

Freiburg i. Br., Physikalisches Institut der Universität, den 4. Mai 1943. E. PLÖTZE. P. MEHLER.

[1]) E. PLÖTZE, Ann. Physik (5) **33**, 226 (1938) — Naturwiss. **26**, 460 (1938) — Z. techn. Physik **19**, 534 (1938). — R. ODENWALD, Ann. Physik (5), **35**, 690 (1939).
[2]) R. LUTHI u. J. WEIGLE, Helvet. phys. Acta **6**, 139 (1933).

Konfigurationsänderung von Dioxyphenylalanin (Dopa) im Tierkörper.

Als Hauptabbauweg der Aminosäure *Dioxyphenylalanin* (Dopa) im intermediären Stoffwechsel haben wir in mehreren Arbeiten der letzten Jahre die *Decarboxylierung* zu Oxytyramin mit anschließender Oxydation zum Aldehyd und zu der um ein C-Atom ärmeren Fettsäure wahrscheinlich machen können[1]). Diesem Abbau unterliegt nur die natürlich vorkommende *l-Modifikation*, da nur diese der optisch spezifischen Wirkung der von uns in Niere, Darm, Leber und Pankreas nachgewiesenen *Dopadecarboxylase* zugänglich ist[2]). *d-Dioxyphenylalanin* wird wie die meisten d-Aminosäuren oxydativ desaminiert.

In einer vor kurzem erschienenen Arbeit fanden wir, daß nach intramuskulärer Injektion oder auch peroraler Verabfolgung von l-Dioxyphenylalanin ein großer Teil des intermediär im Körper entstehenden Oxytyramins *in den Harn* übertritt und sich hier auf Grund seiner adrenalinähnlichen Blutdruckwirkung nachweisen und quantitativ bestimmen läßt[3]). Zur Auswertung im Blutdruckversuch müssen die zu untersuchenden Harnproben einer kurzdauernden Säurehydrolyse unterworfen werden, da meistens ein Teil des ausgeschiedenen Amins in gebundener, pharmakologisch unwirksamer Form vorliegt.

Inwieweit die in den Harn *ausgeschiedenen* Aminmengen den vom Versuchstier tatsächlich *gebildeten* entsprechen, müßte noch geprüft werden. Aus zahlreichen bisherigen Versuchen geht jedoch hervor, daß die von verschiedenen Versuchstieren (Meerschweinchen) sezernierten *Oxytyramin-*

mengen weitgehende Konstanz aufweisen und in einer festen Relation zu der verabfolgten Dosis *l-Dioxyphenylalanin* zu stehen scheinen, wenn man möglichst gleichschwere und gleichartig vorbehandelte Tiere zum Versuch benutzt und die Dosierung der Aminosäure dem Körpergewicht des Versuchstieres entsprechend vornimmt. — Die Methode erschien daher geeignet, auf der durch die optisch spezifische Wirkung der Dopadecarboxylase gegebenen Grundlage Untersuchungen zur Frage der *sterischen Umlagerung* von Aminosäuren im Tierkörper am Beispiel des Dioxyphenylalanins zu ermöglichen.

Methodik: Die Versuchstiere erhielten 6 ccm Wasser pro 100 g Körpergewicht mit der Sonde, hierauf bestimmte Mengen *l-* bzw. *dl-Dopa* intramuskulär. Die reine d-Form stand nicht zur Verfügung, so daß die Versuche mit dem Racemat gemacht werden mußten. Der innerhalb der folgenden 5 Stunden sezernierte Harn wurde am Katzenblutdruck auf seinen Gehalt an Oxytyramin untersucht.

Wenn die für die Dopadecarboxylase der Organe nicht angreifbare *d-Komponente* des Racemats in größerem Umfange in l-*Dopa* umgelagert wird, müßte das sich darin äußern, daß bei den mit dl-Dopa behandelten Tieren ein mehr oder weniger hoher Prozentsatz auch der d-Komponente decarboxylierbar und als Oxytyramin in den Harn ausgeschieden würde. Der Harn hätte in diesem Falle *mehr Oxytyramin* enthalten müssen als bei den Tieren, denen nur die *halbe* Dosis l-Dopa injiziert wurde, und bestenfalls die *gleiche Menge Oxytyramin* wie bei den Tieren, welche die *gleiche* Dosis l-Dopa erhielten.

Tabelle 1.

	Meerschweinch. 1	Meerschweinchen 2	Meerschweinchen 3
Körpergewicht	390 g	380 g	380 g
Injiziert pro 100 g Gewicht	5 mg *l-Dopa*	2,5 mg *l-Dopa*	5 mg *dl-Dopa*
ausgeschieden	5,5 mg Oxyty.	*2,4 mg Oxyty.*	*2,7 mg Oxyty.*

Das in der Tabelle 1 gegebene Beispiel eines Versuches mit *Meerschweinchen* zeigt, daß eine Konfigurationsänderung der d-Aminosäure nicht in größerem Umfange bzw. nicht mit genügender Geschwindigkeit stattgefunden haben kann. Denn die nach Verabfolgung von *dl-Dopa* ausgeschiedene Oxytyraminmenge (Meerschweinchen 3) entspricht derjenigen, die bei alleiniger Decarboxylierung der *l-Komponente* des Racemats zu erwarten gewesen wäre (vgl. Meerschweinchen 2.) — In Untersuchungen an *Kaninchen* über die *hyperglykämische* Wirkung von Dioxyphenylalanin fanden wir[4]), daß diese nicht durch die Aminosäure als solche, sondern durch das intermediär aus ihr entstehende Oxytyramin verursacht wird. Das Racemat — dl-Dopa — war nur seinem Gehalt an decarboxylierbarer l-Aminosäure entsprechend wirksam. — Aus dem Ergebnis dieser Versuche ergibt sich somit die gleiche Folgerung, wie sie aus den Meerschweinchenversuchen gezogen werden muß: *Meerschweinchen und Kaninchen können d-Dopa nicht in nachweisbarem Umfange in die l-Modifikation umwandeln.*

Ein ganz anderes Ergebnis hatten Versuche mit *Ratten* (Tabelle 2).

Tabelle 2.

	Ratte 1	Ratte 2	Ratte 3
Körpergewicht	138 g	134 g	140 g
injiziert pro Tier	4 mg *l-Dopa*.	2 mg *l-Dopa*	4 mg *dl-Dopa*
ausgeschieden	955 γ Oxyty.	*433 γ Oxyty.*	*910 γ Oxyty.*

Hier erscheint offensichtlich auch die d-Komponente des Racemats als Oxytyramin im Harn (Ratte 3), was bei der optischen Spezifität der Fermentwirkung — Dopadecarboxylase greift nur l-Dopa an — nur nach vorheriger konfigurativer Umlagerung in die l-Form erklärlich ist. *Im Gegensatz zu Meerschweinchen und Kaninchen scheint die Ratte somit eine Konfigurationsänderung des nicht natürlichen d-Dopa zur natürlich vorkommenden l-Aminosäure vornehmen zu können.*

Dem *Mechanismus* der Konfigurationsänderung einer d-Aminosäure liegt wahrscheinlich im Sinne der Untersuchungen Knoops[5]) ein Abbau zur optisch inaktiven Iminosäure oder Ketosäure und anschließend eine asymmetrische Synthese zum natürlichen optischen Isomeren zugrunde, so daß für die Einleitung des gesamten zur Konfigurationsumwandlung führenden Reaktionsmechanismus der *d-Aminosäureoxydase* ausschlaggebende Bedeutung zukäme. Die *Ratte* ist eine der an d-Aminosäureoxydase *reichsten* Tierarten, *Meerschweinchen* und *Kaninchen* gehören zu den an d-Aminosäureoxydase *ärmsten* Tierarten[6]). Die *Ursache* für das verschiedene Verhalten der untersuchten Tierarten könnte demnach in dem verschiedenen Gehalt der Organe an d-Aminosäureoxydase liegen, wie andererseits innerhalb der Aminosäurereihe mit einem unterschiedlichen Verhalten zu rechnen wäre, je nachdem die betreffende Aminosäure leicht oder weniger leicht dem fermentativen Mechanismus der Konfigurationsänderung unterliegt. Es wird deshalb erforderlich sein, unter dem Gesichtspunkt, daß *Tierart* und damit *unterschiedlicher Gehalt der Organe an d-Aminosäureoxydase* von Bedeutung sind, auch andere Aminosäuren in den Kreis der Untersuchungen einzubeziehen.

Eine Erörterung der Beziehungen, die sich etwa zu den von Kögl[7]) mitgeteilten Beobachtungen über den optisch uneinheitlichen Aufbau der Proteine *maligner Tumoren* und zu den Untersuchungen von Westphal und Lang[8]) über die Hemmung der d-Aminosäureoxydase in der Leber *tumorkranker Tiere* ergeben, muß der ausführlichen Arbeit in Hoppe-Seylers Z. vorbehalten bleiben.

Rostock, Physiologisch-Chemisches Institut der Universität, den 12. Mai 1943. Peter Holtz. Karl Credner.

[1]) P. Holtz, R. Heise u. K. Lüdtke, Arch. f. exper, Path. **191**, 87 (1938). — P. Holtz, Naturwiss. **1939**, 724.
[2]) P. Holtz, K. Credner u. A. Reinhold, Hoppe-Seylers Z. **261**, 278 (1939) — Arch. f. exper. Path. **193**, 688 (1939); **199**, 145 (1942). — Zusammenfassende Darstellung bei P. Holtz, Erg. Physiol. **44**, 230 (1941).
[3]) P. Holtz u. K. Credner: Naturwiss. **1941**, 42 — Arch. f. exper. Path. **200**, 356 (1942).
[4]) P. Holtz u. K. Credner, Hoppe-Seylers Z. (im Druck).
[5]) F. Knoop, Hoppe-Seylers Z. **67**, 489 (1910); **71**, 252 1911); **148**, 294 (1925); **170**, 186 (1927).
[6]) L. Birkhofer u. R. Wetzel, Hoppe-Seylers Z. **264**, 31 (1940). — P. Holtz u. H. Büchsel, Hoppe-Seylers Z. **272**, 201 (1941).
[7]) F. Kögl, Hoppe-Seylers Z. **258**, 57 (1939).
[8]) U. Westphal, Hoppe-Seylers Z. **276**, 191 (1942). — U. Westphal u. K. Lang, Hoppe-Seylers Z. **276**, 205 (1942).

Kreuz-Kapillaranalyse.

Der Tropfen eines Farbstoffgemisches wird auf einer Ecke eines etwa 20 × 20 cm großen Blattes Filtrierpapier eintrocknen gelassen. Läßt man von hier aus Wasser kapillar hochsteigen, so erhält man im Gegensatz zur gewöhnlichen Kapillaranalyse nur einen schmalen Farbstreifen. Die Zerlegung in einzelne Farbstoffbänder ist gewöhnlich nicht so scharf, wie man sie bei der chromatographischen Analyse durch die nachfolgende Entwicklung erreichen kann. Eine noch weitergehende Sonderung kann man aber herbeiführen, wenn man nach dem Trocknen das Papier nochmals so in das Wasser hängt, daß es im rechten Winkel zum erstenmal kapillar aufsteigt. Auch die einzelnen Polymerisationsgrade eines einzelnen Farbstoffs können so nach ihrer Wanderungsgeschwindigkeit räumlich weit voneinander getrennt werden. Das kapillar aufsteigende Wasser kann durch organische Flüssigkeiten, das Filtrierpapier durch eine Gipsplatte usw. ersetzt werden.

Frankfurt a. M., Institut für Kolloidforschung, den 15. Mai 1943. R. Ed. Liesegang.

Trennung von Benzol und Hexadeuterobenzol durch Thermodiffusion in der Flüssigkeit.

Schon seit der Übertragung der Trennmethode von Clusius und Dickel auf Flüssigkeiten[1]) stellte man sich die Frage nach der Existenz eines Isotopeneffekts der Thermodiffusion in der Flüssigkeit. Bekanntlich haben zuerst Clusius und Dickel[2]) eine Konzentrationsverschiebung bei einer Mischung von schwerem und leichtem Wasser mittels ihrer

Trennmethode erhalten. Sie äußerten dabei die Meinung, daß der Effekt infolge der Polymerisation des Wassers verhältnismäßig klein sei. Es war nun von Interesse, zu wissen, wie sich andere Wasserstoffverbindungen verhalten, bei denen keine evtl. störenden Faktoren auftreten, wie etwa Polymerisation oder auch Austauschreaktionen. Als zu trennende Stoffe wurden Benzol und Hexadeuterobenzol gewählt. Es wurde nun eine größere Anzahl von Versuchen angestellt, die alle einen einwandfrei positiven Effekt lieferten. Hierbei reicherte sich das schwere Benzol im unteren Vorratsvolumen der Apparatur an. Die Zuordnung des gefundenen Effekts zu den genannten Substanzen wurde dadurch bewiesen, daß man die einzelnen Verbindungen jede für sich in die Apparatur brachte und feststellte, daß dann lediglich ein zu vernachlässigender kleiner Effekt auftrat. Da die reinsten im Handel befindlichen Präparate benutzt wurden, waren auch von vornherein Verunreinigungen unwahrscheinlich. Aus den Versuchen läßt sich der Soretkoeffizient von Hexadeuterobenzol in Benzol berechnen. Er ergibt sich aus der Formel für das Endgleichgewicht[3]) zu: $D'/D = 0{,}0007$. Hierbei wurde für den Diffusionskoeffizienten der Mischung 1,5 qcm/Tag bei 50° angenommen. Die Länge der zylindrischen Apparatur betrug 9,6 cm, der Abstand zwischen warmer und kalter Wand war 0,025 cm. Die Versuchszeit war 179 Stunden, die Temperaturdifferenz 42°. In diesem Fall enthielt die Mischung 20% schweres Benzol. Das Verhältnis aus den Konzentrationen im unteren und oberen Vorratsvolumen betrug 2,05. Der Nachweis des Trenneffektes geschah durch Dichtebestimmung mittels eines hierfür angefertigten zweischenkligen Quarzpyknometers. Aus früheren Versuchen[4]) läßt sich auch der Soretkoeffizient von schwerem in leichtem Wasser abschätzen. Es ergibt sich, daß er ungefähr ein Zehntel des Betrages vom Benzol ist, wodurch die Vermutung von CLUSIUS und DICKEL bestätigt wird. Eine genauere Bestimmung des Soretkoeffizienten von schwerem in leichtem Wasser wird anläßlich anderer Versuche vorgenommen werden. Zum Schluß sei noch hervorgehoben, daß dieses Ergebnis nicht den bindenden Schluß zuläßt, daß eine unmittelbare Abhängigkeit des Trenneffektes von der Masse der Moleküle besteht. Es wäre im vorliegenden Falle auch möglich, daß allein der Volumenunterschied der schweren und leichten Benzolmoleküle die Trennung verursacht.

Berlin-Dahlem, Max Planck-Institut der Kaiser Wilhelm-Gesellschaft, den 15. Mai 1943.

HORST KORSCHING.

[1]) H. KORSCHING u. K. WIRTZ, Naturwiss. **27**, 110 (1939).
[2]) K. CLUSIUS u. G. DICKEL, Naturwiss. **27**, 148 (1939).
[3]) P. DEBYE, Ann. Physik **36**, 284 (1939) — S. R. DE GROOT, Physica **9**, 801 (1942).
[4]) H. KORSCHING u. K. WIRTZ, Naturwiss. **27**, 367 (1939).

Isotopentrennung durch Thermodiffusion in Flüssigkeiten nach der kinetischen Theorie.

KORSCHING macht in der vorstehenden Notiz zum erstenmal Angaben über die Größe von Soretkoeffizienten ($-D'/D$) isotoper Flüssigkeiten, an die einige Bemerkungen vom Standpunkt der kinetischen Theorie geknüpft seien. Wie in einer demnächst in der Physik. Z. erscheinenden Arbeit gezeigt wird, ist der früher[1]) abgeleitete Ausdruck für den Soretkoeffizienten einer Mischung aus zwei isotopen Molekülen ′ und ″ in seiner ausführlichen Form zu schreiben:

$$s' = \frac{1}{\lambda'(1-\lambda')}\frac{d\lambda'}{dT} = -\frac{1}{\lambda'(1-\lambda')}\frac{d\lambda''}{dT} = \frac{(q'_L - q'_H) - (q''_L - q''_H)}{kT^2}, \quad (1)$$

worin q'_L, q_H „Lochbildungsenergie“ und „Hemmungsenergie“ beim Platzwechsel in der Flüssigkeit und λ', λ'' die Molenbrüche bedeuten. Nimmt man an, daß der Isotopeneffekt von den Nullpunktsenergiedifferenzen der „Gitterschwingungen“ der Moleküle herrührt, so sollte er nur q_H beeinflussen. Wie schon früher gezeigt[1]), kann in diesem Fall, wenn

$$h\nu > kT \quad (2)$$

ist, der Wert von $q'_H - q''_H$ einfach abgeschätzt werden:

$$q'_H - q''_H = \frac{h\nu'}{2}\left(\sqrt{\frac{m'}{m''}} - 1\right), \quad (3)$$

wo m' und m'' die Massen und ν' die Schwingungsfrequenz des ersten Moleküls im Flüssigkeitsgitter bedeuten.

Für H_2O ist nach MAGAT[2]) $\nu = 4{,}5 \cdot 10^{12}$. Damit wird $s_{D_2O} \sim -2 \cdot 10^{-5}$, also von der von KORSCHING abgeschätzten Größenordnung, obwohl die Beziehung (2) schon nicht mehr erfüllt ist; es ist $h\nu$ schon etwas kleiner als kT.

Gegen die Vermutung, hier schon die Ursache der Trennung gefunden zu haben, spricht der Befund beim Benzol. Für C_6D_6 und C_6H_6 ist ν nicht bekannt. Nimmt man es zu etwa $1{,}5 \cdot 10^{12}$ an, so wird $h\nu < kT$, die Voraussetzung (2) ist also nicht mehr erfüllt. Rechnet man dennoch mit (3), so erhält man gewissermaßen als Höchstwert $s_{C_6D_6} \sim -10^{-5}$, also mehr als eine Größenordnung weniger als KORSCHING findet. Auch der für Wasser berechnete Isotopeneffekt ist ja wohl eine obere Grenze. Berücksichtigt man nämlich die von KORSCHING (zur Erklärung der im Vergleich mit Benzol kleinen Wassertrennung) erwähnte Assoziationsmöglichkeit der Wassermoleküle, so sollte nach der kinetischen Theorie auch deren Isotopeneffekt viel kleiner werden als der oben berechnete. Es ist also wahrscheinlich, daß die beobachteten Isotopeneffekte überhaupt nicht von den Nullpunktsenergiedifferenzen der äußeren Schwingungen, sondern von den „Lochbildungsenergien“ q_L der Gleichung (1) herrühren, d. h. von Faktoren abhängen, die man am besten durch die Größe der Moleküle beschreibt. Sowohl bei Benzol als auch bei Wasser ist anzunehmen, daß ein schweres Molekül kleiner als ein leichtes ist. (Das spez. Volumen des schweren Eises ist kleiner als das des leichten!) Dann sollten nach Gleichung (1) die schweren Moleküle am kalten Ende angereichert werden.

Die Ergebnisse von KORSCHING wären danach als Angaben über die Differenz der Lochbildungsenergie anzusehen. Für Moleküle, die sich durch andere Isotopen als die des Wasserstoffs unterscheiden, dürfte diese Differenz kaum noch merklich von Null verschieden sein, so daß die Isotopentrennung durch Thermodiffusion in Flüssigkeiten zur Zeit wenig hoffnungsvoll erscheint.

Berlin-Dahlem, Max Planck-Institut der Kaiser Wilhelm-Gesellschaft, den 15. Mai 1943. K. WIRTZ.

[1]) K. WIRTZ, Ann. Physik **36**, 295 (1939) — Naturwiss. **27**, 369 (1939).
[2]) M. MAGAT, Trans. Far. Soc. **33**, 114 (1937).

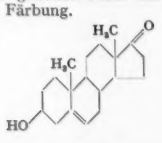
Eine Farbreaktion des trans-Dehydroandrosterons.

Löst man Oestron in konzentrierter Schwefelsäure, so erhält man eine grüngelbe Lösung mit blaugrüner Fluorescenz[1]), die beim Verdünnen mit Wasser eine in der Durchsicht rote, im auffallenden Licht grün fluorescierende Lösung gibt, deren Fluorescenz durch Zusatz von Phenolen unterdrückt werden kann[2]). Diese von KOBER[2]) zur Bestimmung der weiblichen Keimdrüsenhormone angewandte und von anderen abgeänderte Reaktion gilt als spezifisch, indessen finden sich kaum genaue Angaben über die Prüfung anderer verwandter Stoffe nach diesem Verfahren.

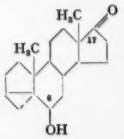
Wir haben nun gelegentlich der Prüfung männlicher Keimdrüsenhormone nach der geschilderten Methode (ohne Zusatz von Phenolen) gefunden, daß trans-Dehydroandrosteron eine schöne violettblaue Färbung liefert, die sich zur quantitativen Bestimmung sehr gut eignet.

Löst man Dehydroandrosteron in konzentrierter Schwefelsäure (für quantitative Zwecke ist kurzes Erhitzen zweckmäßig), so entsteht eine gelbe nichtfluorescierende Lösung, die nach Darüberschichten etwa der gleichen Menge Wasser und Schütteln einen blauvioletten Ring, beim Durchmischen eine ebensolche Lösung liefert. Die Farbe, deren Hauptabsorption bei etwa 560 mμ liegt, ist beständig, verschwindet aber bei weiterem Wasserzusatz, im Gegensatz zur Rotfärbung des Oestrons. Außerdem ist der blaue Farbstoff in Chloroform löslich, während der rote Farbstoff nicht in dieses Lösungsmittel geht. Die Empfindlichkeit des Nachweises ist groß: Es lassen sich etwa 5 γ Dehydroandrosteron im Kubikzentimeter Gesamtflüssigkeit erfassen. Die Spezifität der Farbreaktion ist recht ausgeprägt, wenn auch nicht absolut. Die männlichen Sexualhormone Androsteron, Testosteron und Androstendion reagieren nicht, ebenso-

wenig die weiblichen Sexualhormone Oestron, Oestradiol und Progesteron sowie das Nebennierenrindenhormon Corticosteron. Auch Cholesterin, das die Doppelbindung an der gleichen Stelle wie Dehydroandrosteron trägt, gibt keine Färbung.



trans-Dehydroandrosteron



i-Androstanol-(6)-on-(17)

Dagegen reagieren i-Androstanol-(6)-on-(17) und sein Acetat positiv, während das isomere i-Androstanol-(17)-on-(6) keine Färbung gibt. [Die drei letzterwähnten Präparate[3]) verdanken wir der Liebenswürdigkeit von Herrn Professor Butenandt.]

Für das trans-Dehydroandrosteron, das neben Androsteron, Isoandrosteron und einem Androsteronisomeren der Koproreihe im männlichen und weiblichen Körper gebildet und in den Harn ausgeschieden wird, gab es bisher keine spezifische Farbreaktion. Die von W. Zimmermann[4]) zum Nachweis von 17-Ketosteroiden empfohlene Violettfärbung derselben in alkalischer Lösung mit m-Dinitrobenzol wird von allen Ketonen mit aktiver Methylengruppe (Aceton usw.) gegeben, ist also eine weitgehend unspezifische Gruppenreaktion. Mit ihrer Hilfe ist es aber immerhin möglich, in der von den weiblichen Keimdrüsenhormonen befreiten Neutralfraktion von Harnextrakten die Summe der männlichen Wirkstoffe zu ermitteln. Will man das Dehydroandrosteron im Gemisch mit Androsteron erfassen, so kann man von seiner Digitoninfällbarkeit Gebrauch machen und mittels der m-Dinitrobenzolmethode erst den Gesamtwert und hierauf den Androsterongehalt des Filtrates der Digitoninfällung bestimmen[5]). Das Dehydroandrosteron ergibt sich dann aus der Differenz beider Werte. In Harnextrakten kann diese Methode aber offenbar keine genauen Werte für trans-Dehydroandrosteron liefern, denn durch Digitonin wird nicht nur dieses, sondern auch das neuerdings aufgefundene Isoandrosteron gefällt.

Die von uns aufgefundene Farbreaktion des Dehydroandrosterons bietet nun die Möglichkeit einer spezifischen Bestimmung. Die quantitative Ausarbeitung der Reaktion, ihre Prüfung an Harnextrakten sowie die Prüfung weiterer Stoffe sind in Arbeit.

Bonn, Physiologisch-Chemisches Institut der Universität, den 20. Mai 1943.

Wilhelm Dirscherl. Friedrich Zilliken.

[1]) H. Wieland, W. Straub u. Th. Dorfmüller, Hoppe-Seylers Z. 186, 97 (1930).

[2]) Kober, Biochem. Z. 239, 209 (1931) — Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden v. Abderhalden Abt. 5, Tl 3B, 1021. Berlin-Wien 1938.

[3]) Butenandt u. Surányi, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 591 (1942).

[4]) Hoppe-Seylers Z. 245, 47 (1936).

[5]) Langstroth, Talbot u. Fineman, J. of biol. Chem. 130, 585 (1939).

Über den morphologischen Aufbau der Bakterienzellulose.

Bacterium xylinum scheidet, wenn Traubenzucker, Fruchtzucker oder andere zuckerverwandte Stoffe zugegen sind, beim Wachsen bekanntlich Zellulose aus. Über die Art der Ausscheidung, insbesondere über den morphologischen Feinbau der gebildeten Zellulosemassen, gibt das Lichtmikroskop keine Auskunft, weil die Dimensionen der aufbauenden Elemente jenseits von dessen Auflösungsvermögen gelegen sind.

Auf Veranlassung des einen von uns untersuchten L. Wallner und F. Günther zuerst mit dem Übermikroskop von Siemens, später mit dem Elektronenmikroskop von M. v. Ardenne, Bakterienzellulose und fanden hierbei Fasern von erheblicher Länge und von ~ 100 Å Dicke. Anfänglich wurden auf Agar gezüchtete Kulturen in Wasser dispergiert

Fig. 1. Bacterium xylinum. Vergr. 17000 mal.

und die Suspension auf dem Trägerfilm eingedunstet. Um ein möglichst getreues Bild der primären Lagerung ohne größere nachträgliche Deformation zu gewinnen, wurden dann von E. R. Detert auf flüssigem Nährboden gezüchtete Präparate verwandt, von denen sich dünne, zusammenhängende Schichten ablösen ließen. Solche Schichten wurden ohne Trägerfolie auf den Objektträger aufgebracht und freitragend eingedunstet. Die Fig. 1 zeigt mehrere Bakterienleiber zusammen mit dem Fasergeflecht bei einer Gesamtvergrößerung von 1:17000. Die Unterzeichneten werden über die schon gewonnenen und über künftige Ergebnisse ausführlich an anderer Stelle berichten. Eine erste Veröffentlichung von E. Franz und E. Schiebold erscheint demnächst im J. f. makromolekulare Chemie.

Schwarza und Leipzig, den 20. Mai 1943.

E. Franz. E. Schiebold. C. Weygand.

Besprechungen.

SOMMERFELD, ARNOLD, **Vorlesungen über theoretische Physik.** Bd. I. Mechanik. Leipzig: Akad. Verl.-Ges. Becker & Erler 1943. XII u. 275 S., 58 Abb. Preis RM 7.50, geb. RM 8.70.

Die Vorlesungen über allgemeine theoretische Physik, die A. Sommerfeld im Laufe der Jahre mehrfach in München gehalten hat und die die Grundlage bildeten für die Schule, in der S. seine zahlreichen Schüler — auch den Ref. dieser Besprechung — erzogen hat, sollen in den nächsten Jahren der Reihe nach in Buchform erscheinen. Der erste Band, die Mechanik, liegt jetzt fertig vor und gibt einen Einblick in den Stil und den Aufbau dieser Vorlesungen, die wie wenige andere im Hörer die Freude an der theoretischen Physik und ihren Methoden wachgerufen haben.

Wenn man den Unterschied der S.schen Vorlesungen gegenüber anderen über den gleichen Gegenstand mit einem kurzen Satz bezeichnen will, so kann man etwa sagen: Die S.sche Vorlesung ist weniger systematisch, dafür aber reichhaltiger und abwechslungsreicher gehalten als die anderen. Sie erweckt zuerst das Interesse, und mit dem Interesse erschließt sich das Verständnis. Bei der Darstellung eines Wissen-

schaftsgebietes vor Studenten wird man ja stets einen Mittelweg zwischen zwei Extremen wählen müssen: Eine Darstellung, die allen Anforderungen an systematischer Strenge genügt, ist für den Studenten völlig ungenießbar, weil sie ihn von Anfang an mit einer Problematik belastet, zu deren Verständnis ihm die Voraussetzungen fehlen. Eine Vorlesung andererseits, in der man ohne alle Bedenken nur lernt, mit den betreffenden wissenschaftlichen Begriffen in den verschiedensten Problemen praktisch umzugehen, vermittelt zwar eine gewisse Übung, erzieht aber den Studenten nicht zum klaren Verständnis der Begriffe und ihres inneren Zusammenhangs. S. wählt in seinen Vorlesungen den Mittelweg, der auch dem Lernenden noch einen guten Teil der Entdeckerfreude beim Verständnis physikalischer Probleme läßt. Er deutet die Problematik der Begriffe bei ihrer Einführung kurz an, ohne sie aufzulösen, und zeigt dann an praktischen Beispielen, wie man mit den Begriffen arbeitet. Durch die praktische Arbeit vollzieht sich schließlich die Klärung der Begriffe, die Erkenntnis ihrer Anwendungsgrenzen fast von selber.

Die S.sche Mechanik geht deduktiv von den Newtonschen Axiomen aus und leitet aus ihnen durch ihre Anwendung auf immer kompliziertere Fragen das ganze Lehrgebäude der Mechanik her. Auf die Mechanik des Massenpunktes folgt die Mechanik der Systeme, das d'Alembertsche Prinzip, dann kürzere Abschnitte über Bewegung mit Reibung, Schwingungsprobleme, ein sehr ausführliches Kapitel über den starren Körper und die Kreiseltheorie; nach einem kurzen Exkurs über Bewegungen in rotierenden Bezugssystemen schließt das Buch mit einer eingehenden Darstellung der Integral- und Differentialprinzipien der Mechanik und der Hamiltonschen Theorie.

In einem Anhang ist jedem Kapitel eine Reihe von Übungsaufgaben hinzugefügt, die den Studenten mit den verschiedenartigsten Anwendungen der Mechanik bekannt machen. Gerade in diesen Übungsaufgaben kommt der Reichtum und die Vielseitigkeit der S.schen Mechanik in der schönsten Weise zum Ausdruck. Die Beispiele stammen aus den verschiedensten Anwendungsgebieten — Theorie der Dampfmaschine, Elektronenstoß, Planetenbewegung, Atomzertrümmerung, Schwingung des Galvanometers, ballistisches Pendel, Bewegung des Schlittens im Schnee, Billardspiel usw. —, und dann sind sie so ausgewählt, daß gerade die Gedankengänge der Mechanik, die dem Verständnis Schwierigkeiten bereiten, systematisch eingeübt und klargestellt werden; als Beispiel seien etwa die Bewegungen mit veränderlicher Masse erwähnt oder der Begriff der „nichtholonomen" Bedingung. In all diesen Fällen lernt der Student durch das Lösen der Aufgaben nicht nur die Anwendung der Methoden, sondern die Grundgedanken der Mechanik erschließen sich ihm mit immer größerer Klarheit. Der Student, der sich durch diese Übungsaufgaben mit Erfolg durchgearbeitet hat, besitzt nicht nur eine gründliche Kenntnis der Mechanik, er hat auch ganz allgemein verstanden, was theoretische Physik ist und wie man in ihr vorgeht.

Schließlich muß noch hervorgehoben werden, daß die äußere Ausstattung des Werkes trotz der Ungunst der Zeiten sehr gut ist. Man kann nur mit dem Wunsche schließen, daß die späteren Vorlesungen diesem ersten Band möglichst bald folgen mögen.

Werner Heisenberg.

BRUINING, HAJO, **Die Sekundär-Elektronen-Emission fester Körper.** (Bd. 5 von Technische Physik in Einzeldarstellungen. Hrsg. v. W. Meissner, München, u. G. Holst, Eindhoven.) Berlin: Springer 1942. VII, 126 S. 105 Abbild. Preis brosch. RM 13.80.

Während die Sekundär-Elektronen-Emission in früheren Jahrzehnten nur die wenigen auf diesem Spezialgebiet arbeitenden Forscher interessierte, hat sie nach der Auffindung der zusammengesetzten Kathoden mit großer Ausbeute im Jahre 1928 (DRP. 656525, ausgelegt 1930) auch das Interesse der Technik erweckt und zahlreiche technische Anwendungen gefunden. Es ist daher sehr zu begrüßen, daß dieses Gebiet nun zusammenfassend von einem Forscher dargestellt wurde, der während seiner Tätigkeit in einem Industrielaboratorium (Philips Gloeilampenfabrieken, Eindhoven) wesentliche Beiträge zum Studium der Sekundäremission geliefert hat.

Nach einigen einleitenden Ausführungen über den Begriff der Sekundärelektronen behandelt der Verf. die Meßanordnungen und Methoden, das Sekundäremissionsvermögen von Metallen und von Verbindungen, den Einfluß adsorbierter Ionen und Atome auf die Sekundärelektronenemission, die Absorption der Sekundärelektronen, den Mechanismus der Energieübertragung von den Primärelektronen auf die Elektronen im sekundäremittierenden Stoff und die technische Anwendung der Senkundärelektronenemission.

Da die Anschauungen verschiedener Forscher über den Mechanismus der Sekundäremission noch in wesentlichen Punkten voneinander abweichen, benutzt der Verf. die von ihm und De Boer entwickelten Ansichten als Richtlinien. Der Nachteil der Einseitigkeit, der hierdurch zustande kommt, wird durch die Einheitlichkeit der Darstellung aufgewogen. Das Buch ist frisch und fesselnd geschrieben und kann als erste ausführliche Zusammenfassung des interessanten Gebietes bestens empfohlen werden. Suhrmann.

EUCKEN, ARNOLD, **Grundriß der physikalischen Chemie.** 5. Aufl. Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft 1942. XXIV, 715 S. 189 Abbild. Preis brosch. RM 27.—, geb. RM 29.—.

Es ist Eucken als ein besonderes Verdienst anzurechnen, daß er sich trotz seiner mühevollen Arbeit an dem bedeutungsvoll fortschrittlichen und umfassend geschriebenen mehrbändigen „Lehrbuch der chemischen Physik" nicht den elementaren Bedürfnissen der Chemiestudierenden verschloß und im Jahre 1934 mit der 4. Auflage des „Grundriß der physikalischen Chemie" ein Lehrbuch im wahren Sinne des Wortes schuf, daß sich mit besonderer didaktischer Klarheit und Formvollendung den unmittelbaren Bedürfnissen des physikalisch-chemischen Unterrichts anpaßt.

Die vorliegende 5. Auflage des „Grundriß der physikalischen Chemie" ist im Vergleich zur 4. Auflage nur sehr wenig verändert. Und doch tragen die kleinen Umgestaltungen und Ergänzungen dazu bei, wiederum den Wert des Lehrbuches zu erhöhen.

Die Neuauflage enthält eine Einleitung, die vielleicht der eine oder andere in der vorangegangenen Auflage entbehrt haben mag, in welcher auf historischer Grundlage sowohl die besonderen Aufgaben und Ziele als auch die methodischen und gedanklichen Sonderheiten der physikalischen Chemie auseinandergesetzt werden. Der Leser, der sich zum Examen vorbereitet, wird ein im Anhang beigefügtes Verzeichnis von physikalisch-chemischen Fragestellungen willkommen heißen. Neu hinzugekommen bzw. ergänzt und dem neuesten Wissensstand angepaßt sind fernerhin die Kapitel über Trennung der Bestandteile von Gas- und Flüssigkeitsmischungen durch Destillation (§ 109), durch Adsorption (§ 270) und durch Diffusion (§ 161). Nicht zuletzt sind auch die neu bearbeiteten Kapitel über die unpo-

lare, metallische und VAN DER WAALSche Bindung eine Bereicherung insbesondere im Hinblick auf moderne Entwicklungen in der Chemie.

Der EUCKENsche „Grundriß" bedarf keiner Empfehlung; er hat seinen Leserkreis gefunden und die Anerkennung der Fachgenossen uneingeschränkt errungen. Immer wieder werden die Mühen, die der Verf. auf sich nahm, durch den großen Nutzen, den Studenten und Fachkollegen von dem hervorragenden Lehrbuch haben, sich belohnt machen.

GÜNTHER BRIEGLEB.

BJÖRKMAN, ERIK, **Über die Bedingungen der Mykorrhizabildung bei Kiefer und Fichte.** (Symb. bot. Upsal. VI, 2.) Uppsala: Lundequist (in Komm.) 1942. 190 S. und 62 Abb. Preis brosch. skr. 10.—.

Verf. berichtet über experimentelle Untersuchungen, die in den Jahren 1936—1942 hauptsächlich am Institut für Physiologische Botanik in Uppsala durchgeführt wurden. Seit es MELIN gelungen war, in einer Reihe von klassischen Arbeiten die unbekannten Beziehungen der Waldbäume zu ihren Mycorhizapilzen zu klären, diese zu identifizieren, die Pilzsymbiose der Keimpflanzen in vitro hervorzurufen, hat es nicht an Versuchen gefehlt, die Bedeutung der Erscheinung für das Leben der Bäume und des Waldes zu ermitteln. So ist von Forstleuten der verschiedenen Kontinente an verschiedenen Kiefernarten die Notwendigkeit der Mycorhiza für den Wuchs der Kiefer erhärtet worden. Vordem unbewaldete Böden bedürfen vor der Pflanzung einer Bodenimpfung mit geeigneten Mycorhizapilzen.

Ausgehend von A. B. HATCH, einem Schüler von MELIN, ist dann an der Harvard-Universität und angeschlossenen Forstinstituten unter Mitwirkung von P. R. GAST und H. L. MITCHELL eine gemeinschaftliche Bearbeitung der Fragen des Zusammenhanges von Waldbau und Mycorhiza begonnen worden, über die HATCH 1937 berichtet hat. Nach HATCH ist die Ausbildung der Mycorhiza an einen gewissen Mangel der Nahrungsquellen des Bodens gebunden. Gesteigerte Gaben von Salz zu natürlichen humösen Böden hemmen sie, und sie ist nur dann hervorragend, wenn neben einem nicht zu hohen N-Gehalt des Bodens P, K und Ca ins Minimum geraten. Maßgebend soll dabei der auf Grund der Bedingungen erreichte innere Zustand, hier der Gehalt der Pflanze an den betreffenden Stoffen, sein. HATCHS Hypothese nähert sich somit stark der bekannten STAHLschen Nährsalztheorie.

Die Arbeiten der amerikanischen Gruppe haben die Behandlung der Probleme methodologisch weitgehend geklärt. HATCHS Methode der aseptischen Kultur von Baumpflanzen mit und ohne Symbionten unter Durchlüftung von Substrat und Luftraum, Lösungswechsel, angenäherter Temperaturkonstanz, sind hier besonders zu erwähnen.

In der neu vorliegenden Arbeit von BJÖRKMAN wird nun gewissermaßen vom Ausgangspunkt, von Uppsala aus die Theorie von HATCH geprüft. BJÖRKMAN hat die Methodik seiner Versuche in der morphologischen und chemischen Analyse, in der Darstellung durch Verwendung dreidimensionaler Diagramme weiter verfeinert und verbessert. Die Kulturmethode hat er beibehalten und setzt den verwendeten möglichst verschieden gewählten 8 Waldböden Nährlösungen in steigender Konzentration zu, wobei er konzentriertere Lösungen als MITCHELL verwendet. Jeder wirksame Bestandteil der Lösung (N, P, K, Ca) wird unabhängig von den anderen variiert.

BJÖRKMAN erhält nach der Ernte seiner 1jährigen Kiefern- und Fichtenpflanzen abweichende Ergebnisse und übt an der Hypothese HATCHS starke Kritik. Er findet die Mycorhiza bestimmenden Faktoren im löslichen Stickstoff, im Phosphorgehalt und in einer entsprechenden Kohlehydraternährung der Pflanze. Letztere hat als Ursache den Lichtfaktor, der bei BJÖRKMANS Versuchen neben den Düngemitteln variiert wird. Bei 25% der Gesamtstrahlung ist bereits volle Wirkung erreicht. Die Mycorhiza entwickelt sich optimal, wenn unter im übrigen günstigen Bedingungen (insbesondere genügendem Licht) ein starker (jedoch nicht völliger) Mangel entweder an löslichem Stickstoff oder an Phosphorsäure im Substrat herrscht. Bei K- und Ca-Mangel konnte BJÖRKMAN keine den HATCHschen analogen Beobachtungen machen.

Die Wirkung der Faktoren Licht, N und P soll den Gehalt an löslichen Kohlehydraten in der Pflanze bestimmend beeinflussen. Hohe Kohlehydratausbeute der Pflanze gibt beim mangelnden N und P — d. h. beschränkter Eiweißsynthese — Kohlehydratüberschuß, wodurch dem Wurzelpilz Zucker in hohem Maß zugänglich und die Ausbildung reicher Mycorhiza ermöglicht wird.

Höhere Gaben von N und P fördern den Eiweißaufbau und schaffen hohe Trockengewichte in der Pflanze, veranlassen aber keinen Kohlehydratüberschuß. So hemmen sie die Mycorhizabildung.

Die genannten Zusammenhänge erklären das von MELIN beobachtete Maximum der Mycorhizabildung im Sommer und Herbst als der Zeit höchsten Kohlehydratgehaltes in den Wurzeln. So überwog bei BJÖRKMAN der Gehalt an reduzierender Substanz am 1. VIII. bei den Wurzeln kleiner Pflanzen, die mit destilliertem Wasser wuchsen, gegenüber dem mit N gedüngter kräftiger Pflanzen. Reziprok verhielt sich die Mycorhiza.

An die Stelle der ideenreichen ökologischen Hypothese HATCHS hat BJÖRKMAN hier eine fruchtbare physiologische Hypothese gesetzt und gut begründet. Die Mycorhiza wird ohne Hineindeutung eines ökologischen Gedankenganges kausal erklärt. Eine kausale Erklärung braucht indessen einer ökologischen Deutung nicht im Wege zu stehen. Ref. sieht mancherlei Ansätze und macht den Vorschlag, ähnlich wie BJÖRKMAN hier den Lichtfaktor auch einmal N-, P-, K- und Ca-Faktoren vom äußersten Minimum aus steigend zu untersuchen und sich dabei schwer löslicher Salze, vielleicht auch fest gebundenen Stickstoffs zu bedienen, damit dem Pilz in den Nährböden auch eine Funktion zufalle, die ihm in den BJÖRKMANschen Versuchen fehlt. Ihm wie dem Baum werden die Salze in löslicher Form und in mehr als ausreichender Konzentration geboten. Entsprechen schon ausgehobene, durchgemischte, an die Luft gebrachte, vom Mineralboden ± getrennte, in Töpfe gefüllte Humusböden keineswegs mehr dem unverletzten, natürlichen, biologisch geschichteten, lebenden Waldboden, so sind mit Teilsalzlösungen ziemlich hoher Konzentrationen gegossene Bodengemische auch nicht mehr entfernt jenem ähnlich.

Der Verf. hat im ersten, erst jetzt erwähnten Teil seiner Arbeit die schwedischen Waldgesellschaften nach Ausbildung der Mycorhiza bei Kiefer und Fichte eingehend charakterisiert. Er zweifelt nicht an dem wachstumsfördernden Einfluß, den die Mycorhiza „zum mindesten unter gewissen Verhältnissen", bei den Baumen ausübe, hat aber die Bedeutungsfrage absichtlich aus der Betrachtung gelassen. Man darf wohl vermuten, daß er der botanischen Welt auch über das natürlichen Verhältnissen angepaßte Experiment, kurz die Ökologie der Mycorhiza, noch allerlei berichtet wird.

BURGEFF.

Herausgeber und verantwortlicher Redakteur: FRITZ SÜFFERT, Berlin W 9.
Springer-Verlag in Berlin W 9. — Druck der Spamer-A.-G. in Leipzig.